FIZIOLOGIE UMANA

GLANDELE ENDOCRINE

Ionela Lăcrămioara Serban

Dragomir Nicolae Serban

Editura "Gr. T. Popa"

Iaşi - 2013

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
ŞERBAN, IONELA LĂCRĂMIOARA
Fiziologie umană : glandele endocrine / Ionela Lăcrămioara Şerban, Dragomir-Nicolae Şerban. - Iaşi : Editura Gr.T. Popa, 2013
Bibliogr.
ISBN 978-606-544-176-7

I. Şerban, Dragomir Nicolae

611.4

Referenţi ştiinţifici:
Prof. univ. dr. Doina AZOICĂI - U.M.F. „Grigore T. Popa" Iaşi
Prof. univ. dr. Irina-Draga CĂRUNTU- U.M.F. „Grigore T. Popa" Iaşi

Editura „Gr. T. Popa"
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Str. Universităţii nr. 16

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparţin autorilor şi Editurii „Gr.T. Popa" Iaşi. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorilor sau a editurii.

Tiparul executat la Tipografia Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
str. Universităţii nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 267798 int. 231, Fax 0232 21182

Prefaţă

Această carte e o sinteză a cunoştinţelor actuale esenţiale de fiziologie umană privind rolurile funcţionale şi mecanismele de secreţie şi de acţiune ale hormonilor clasici. Destinată în special studenţilor de la Programul de Licenţă în Medicină, utilă şi celor de la Colegiul Medical Universitar, cartea este o deschidere structurată şi consistentă spre studiul endocrinologiei. Ea poate fi utilizată şi de studenţii de la alte programe de studii din domeniul biomedical, precum şi de alţi cititori care au cunoştinţe de biologie umană la nivel de liceu şi sunt interesaţi de rolurile şi mecanismele funcţionale ale fenomenelor din corpul uman. In plus, lucrarea poate fi un instrument util şi pentru medici sau alte persoane deja implicate în sistemul de asigurare a sănătăţii sau în cercetarea biomedicală.

Ne-am propus să realizăm o descriere a glandelor endocrine succintă, clară şi ilustrată echilibrat. Cuprinderea şi profunzimea informaţiei s-a dorit a fi în conformitate cu cerinţele pregătirii studenţilor la medicină, pentru examenele de fiziologie şi nu numai, pentru a le oferi un instrument de lucru eficient şi cu informaţie suficientă, dar accesibil comparativ cu tratatele consacrate care le sunt destinate. In acest demers am pornit tocmai de la necesitatea unui astfel de material, util pentru trecerea studenţilor de la prelegerile şi lucrările practice pe care le oferim la un studiu mai aprofundat, la nivel de tratate, monografii şi articole din reviste de specialitate. Textul se bazează pe experienţa noastră îndelungată şi este natural influenţat de tradiţia şcolii medicale de la Iaşi, de tratatele de fiziologie[*] pe care ne-am sprijinit activitatea în timp şi de interesele noastre de cercetare ştiinţifică.

Adresăm mulţumiri speciale referenţilor ştiinţifici ai acestei cărţi, Prof. Dr. Dumitru Brănişteanu şi Prof. Dr. Doina Azoicăi.

I. L. Serban şi D. N. Serban

---

[*] Cu puţine excepţii, cartea de faţă conţine numai informaţii de specialitate de uz comun (publice şi binecunoscute, inclusiv conţinutul ilustraţiilor), care se regăsesc în diverse forme în multe lucrări (unde nu sunt citate lucrările originale în cauză), un grad de asemănare fiind inevitabil. In limitele impuse de acurateţea informaţiei, textul, tabelele şi figurile sunt originale sub aspectul formei, asigurându-se astfel originalitatea academică a lucrării şi respectarea proprietăţii intelectuale. Astfel, am introdus doar indicaţii bibliografice succinte şi numai unde a fost cazul.

CUPRINS

Introducere 1
Sistemul hipotalamo-hipofizar 3

Hormonii adenohipofizari - I. L. Serban, D. N. Serban
1. Hormonul adrenocorticotrop şi peptidele înrudite 5
    1.1. Biosinteză şi structură 5
    1.2. Axul CRH-ACTH-cortisol 7
2. Hormonii glicoproteici 8
    2.1. Axul TRH-TSH-hormoni tiroidieni 8
    2.2. Axul hipotalamo-hipofizo-gonadal 9
3. Hormonul de creştere 10
    3.1. Structură şi biosinteză 10
    3.2. Reglarea sintezei şi secreţiei 10
    3.3. Efecte biologice 11
4. Prolactina 12
    4.1. Structură şi biosinteză 12
    4.2. Reglarea sintezei şi secreţiei 12
    4.3. Efecte biologice 13

Glanda hipofiză posterioară (neurohipofiza) - D. N. Serban, I. L. Serban
1. Structura şi biosinteza ADH şi oxitocinei 14
2. Reglarea sintezei şi secreţiei de ADH 15
3. Efecte biologice ale ADH 16
4. Efecte biologice ale oxitocinei 17

Glanda tiroidă - I. L. Serban, D. N. Serban
1. Structură 17
2. Biosinteza hormonilor tiroidieni 17
3. Reglarea secreţiei tiroidiene 19
    3.1. Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană 19
    3.2. Autoreglarea 20
4. Transport şi metabolism 21
5. Efecte biologice ale hormonilor tiroidieni 22
    5.1. Efecte asupra creşterii şi dezvoltării 22

5.2. Efecte asupra metabolismului energetic 22
5.3. Efecte asupra organelor şi sistemelor 22

Glandele paratiroide - D. N. Serban, I. L. Serban
1. Vitamina D 25
1.1. Structură şi biosinteză 25
1.2. Reglarea formării de 1,25$(OH)_2$D 27
1.3. Efecte biologice 27
2. Parathormonul 29
2.1. Structură şi biosinteză 29
2.2. Reglarea sintezei şi secreţiei 29
2.3. Efecte biologice 30
3. Calcitonina 31
3.1. Structură şi biosinteză 31
3.2. Reglarea sintezei şi secreţiei 31
3.3. Efecte biologice 32
4. Alţi reglatori ai metabolismului fosfo-calcic şi osos 32

Glandele suprarenale - D. N. Serban, I. L. Serban
1. Corticosuprarenala 33
1.1. Metabolismul hormonilor corticosuprarenalieni 33
1.2. Reglarea secreţiei hormonilor corticosuprarenalieni 36
1.3. Efecte biologice ale glucocorticoizilor 38
1.4. Efecte biologice ale mineralocorticoizilor 40
2. Medulosuprarenala 41

Pancreasul endocrin - I. L. Serban, D. N. Serban
1. Insulina 43
1.1. Biosinteză şi secreţie 43
1.2. Dozarea insulinei 44
1.3. Factori care reglează secreţia de insulină 45
1.4. Efecte biologice ale insulinei 47
2. Glucagonul 49
2.1. Sinteză, secreţie, dozare 49
2.2. Factori care reglează secreţia de glucagon 49
2.3. Efecte biologice ale glucagonului 50

3. Somatostatinul 50
4. Peptidul pancreatic 51

Funcţia reproducătoare masculină - I. L. Serban, D. N. Serban
1. Principalii hormoni sexuali masculini 51
2. Spermatogeneza 54
3. Dezvoltarea sexuală 56
3.1. Determinarea sexului in utero 56
3.2. Pubertatea 57
3.3. Modificări ale funcţiei testiculare în funcţie de vârstă 59

Funcţia reproducătoare feminină - D. N. Serban, I. L. Serban, L. L. Hurjui
1. Biosinteza hormonilor sexuali feminini 59
2. Transport plasmatic 60
3. Metabolism 60
4. Acţiunile hormonilor sexuali feminini 61
5. Ovogeneza 62
6. Ciclul reproductiv al femeii 66
6.1. Ciclul ovarian şi dezvoltarea foliculară 66
6.2. Controlul hormonal al ciclului ovarian 69
6.3. Ciclul endometrial şi uterin 71
7. Pubertatea feminină 72
8. Menopauza 72

Sarcina normală - I. L. Serban, D. N. Serban, L. L. Hurjui
1. Fecundaţia 73
2. Nidaţia 75
3. Structura şi funcţiile placentei 76
4. Rolurile hormonilor secretaţi în cursul sarcinii 77
5. Circulaţia fetală 80
6. Gestaţia 82
7. Modificări fiziologice ale organismului matern în sarcină 83
7.1. Aparatul cardio-vascular 83
7.2. Sânge 83
7.3. Aparat reno-urinar 84
7.4. Aparat respirator 84

7.5. Aparat digestiv 85
7.6. Sistemul endocrin 85
7.7. Pielea 85
7.8. Metabolismul materno-fetal 86

Naşterea şi lactaţia - D. N. Serban, I. L. Serban, L. L. Hurjui
1. Factorii declanşatori ai naşterii 86
2. Stadiile naşterii 88
3. Durerile travaliului 89
4. Prolactina şi lactaţia 89
5. Prolactina şi eliberarea laptelui 91
6. Compoziţia laptelui matern 91

Contracepţia - I. L. Serban, D. N. Serban, L. L. Hurjui
1. Metode ne-hormonale de contracepţie 92
2. Controlul hormonal al sarcinii 94

Fiziologia nou-născutului - I. L. Serban, D. N. Serban, L. L. Hurjui
1. Adaptări cardio-vasculare 95
2. Adaptări respiratorii 96
3. Temperatura corporeală 96
4. Modificări ale metabolismului glucidic 97
5. Modificări ale metabolismului lipidic 97
6. Modificări ale echilibrului acido-bazic 98
7. Sistemul de apărare 98
8. Alimentaţia 99

Introducere

Sistemul nervos şi sistemul endocrin reprezintă două structuri importante care servesc ca reţea de comunicare biologică în vederea integrării răspunsurilor organismului la modificările de mediu. Intre cele două sisteme există conexiuni strânse; multe funcţii ale sistemului nervos sunt mediate de hormoni dar şi în reglarea activităţii sistemului endocrin intervine sistemul nervos. Interelaţia dintre cele două sisteme (endocrin şi nervos) se realizează prin intermediul traductorilor neuro-endocrini: celule grupate în nuclei sau dispersate, care transformă informaţia nervoasă (cu expresia sa electrică ca influx nervos) într-un mesaj chimic de tip umoral, endocrin. Neurosecreţia este fenomenul prin care celulele nervoase produc substanţe biologic active cu rol de chemiteri (purtători chimici de informaţie nervoasă), pe care o transmit altor celule cu receptori specifici. Produşii de secreţie sunt reprezentaţi de: neurotransmiţători, neuromodulatori şi neurohormoni.

Neurotransmiţătorii sunt chemiteri eliberaţi local la nivelul sinapselor, a joncţiunilor interneuronale sau neurotisulare, unde sunt răspunzători de declanşarea potenţialelor de acţiune sau de alte efecte post-sinaptice excitatoare sau inhibitoare. Neuromodulatorii (cibernine; de exemplu endorfinele, neurotensina) sunt mesageri primari eliberaţi extrasinaptic în interstiţiul perineural, care acţionează asupra celulelor nervoase învecinate numai modificând excitabilitatea acestora (fără să declanşeze potenţiale de acţiune direct). Neurohormonii sunt tot mesageri primari (de ordinul I), dar aceştia sunt transportaţi pe cale sanguină şi acţionează pe receptori aflaţi la mare distanţă (de exemplu: hormonul antidiuretic, gonadoliberina, dopamina). Deseori aceeaşi substanţă poate îndeplini unul sau altul din cele trei roluri descrise, în funcţie de spaţiul de difuziune până la celula ţintă luată în discuţie. Controlul nervos (prin neurotransmiţători) este rapid, localizat la nivel sinaptic, anticipativ şi dominant. Controlul endocrin (prin hormoni) este lent, difuz (umoral), de tip retro-reactiv. Controlul neuro-endocrin (prin neurohormoni, neuromodulatori) este lent, difuz (umoral) dar anticipativ şi dominant. Este pus în funcţie simultan cu cel nervos şi domină controlul prin retro-reacţie.

Glandele endocrine sunt structuri secretorii fără canale excretoare, care sintetizează şi secretă hormoni; aceşti produşi de secreţie se eliberează în lichidul interstiţial şi sunt transportaţi pe cale sanguină la celulele ţintă (la distanţă de locul de secreţie), influenţând în sens stimulator / inhibitor

organele ţintă. Termenul de "hormon" a fost utilizat pentru prima dată de către Starling în 1905 pentru a descrie secretina (peptid gastro-intestinal). Principale glande endocrine sunt: hipofiză, tiroidă, paratiroide, pancreas, suprarenale, gonade, epifiză). Hormonii sunt deci substanţe biologic active, purtătoare de informaţii, care sunt deversate şi transportate pe cale sanguină la distanţă şi modulează procese celulare pre-existente prin intermediul unor receptori specifici. Estimarea secreţiilor hormonale se poate realiza prin două metode: metode „prin competiţie" (RIA) şi metode „sandwich cu anticorpi monoclonali" (ELISA sau IRMA).

Principiul metodei RIA (radioimmunassay) constă în incubarea probei (plasmă, urină, LCR, extract tisular) cu o cantitate prestabilită de hormon marcat radioactiv (trasor) pe de o parte şi cu anticorpul respectiv pe de altă parte. Moleculele de hormon ne-radioactiv din probă intră în competiţie cu moleculele de hormon marcat pentru locurile active ale anticorpului. Concentraţia locurilor active (de legare) fiind fixă şi limitată, creşterile progresive ale numărului de molecule hormonale ne-radioactive din proba de cercetat vor disloca un număr de molecule de hormon marcat de pe locurile active ale anticorpilor. La sfârşitul perioadei de incubare, moleculele de hormon marcat legate sunt separate de cele libere. Radioactivitatea fracţiilor legată şi liberă este măsurată în vederea calculării cantităţii de hormon cu concentraţii identice de trasor şi anticorp. In cazul în care concentraţia hormonului în probă este mare, procentajul de radioactivitate restantă în fracţia legată este mic şi invers.

Principiul metodei ELISA (enzyme linked immunosorbant assay) constă în faptul că un prim anticorp monoclonal, care recunoaşte specific o porţiune (epitop) de pe hormonul de măsurat, este fixat în cantitate mare pe o fază solidă. Peste faza solidă se introduce serul pacientului (de unde dorim să evaluăm nivelul hormonului), iar hormonul de măsurat se va fixa de primul anticorp fixat. Se spală serul, apoi se introduce peste faza solidă care leagă deja hormonul de măsurat un al doilea anticorp monoclonal, care recunoaşte un alt epitop de pe suprafaţa hormonului de măsurat. Acest al doilea anticorp e marcat, având fixată o enzimă care determină o reacţie de culoare (ELISA), sau un izotop care determină radioactivitate (IRMA). Se spală a doua oară, eliminându-se excesul de anticorp monoclonal marcat şi se măsoară reacţia de culoare sau radioactivitatea, care reprezintă o măsură directă a nivelului de hormon din serul respectiv.

In funcţie de structura lor chimică, hormonii se clasifică în hormoni peptidici (polipeptide: hormonii hipofizari, pancreatici, paratiroidieni; ami-

noacizi: hormonii tiroidieni, medulosuprarenalieni) şi steroidieni (hormonii corticosuprarenali, sexuali, vitamina D). Hormonii sunt transportaţi de către sânge până la nivelul celulelor ţintă unde se găsesc receptori specifici (efecte endocrine) sau eliberaţi în vecinătatea celulelor endocrine-ţintă care posedă receptori specifici (efecte paracrine). Receptorii pentru hormonii cu structură peptidică sunt localizaţi la nivelul membranei celulare, cu situs de legare exprimat la nivelul suprafeţei externe a acesteia (fig. 1); pe suprafaţa celulelor ţintă se găsesc aproximativ 10^4 – 10^5 receptori pentru hormonii peptidici (fig. 2). Receptorii pentru hormonii steroizi sunt localizaţi în interiorul celulei ţintă. Complexul receptor-hormon steroid acţionează la nivel nuclear pentru a iniţia evenimente biochimice specifice efectului biologic. Hormonii tiroidieni seamănă cu hormonii steroizi în ceea ce priveşte mecanismul de acţiune; are loc o interacţiune cu secvenţe ADN specifice pentru a regla transcripţia genelor specifice.

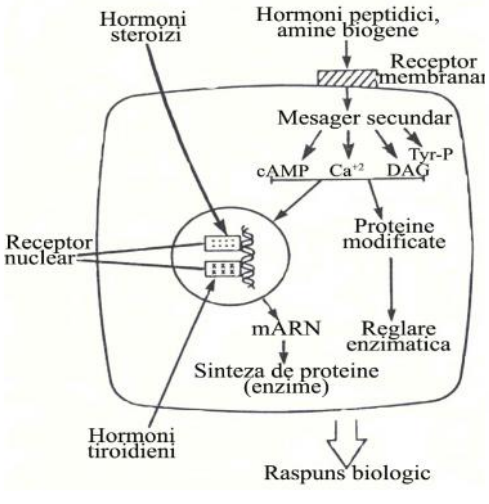

Fig. 1. Modalităţi de acţiune ale hormonilor

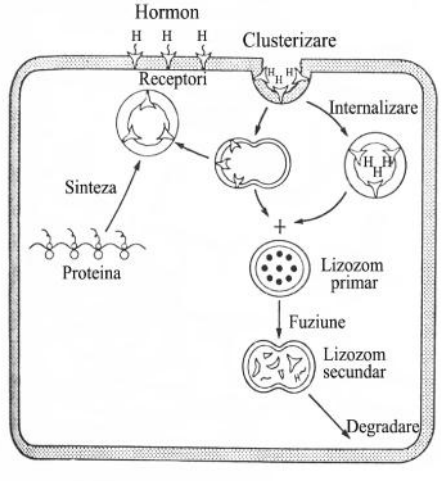

Fig. 2. Metabolismul receptorilor hormonilor de natură peptidică

Sistemul hipotalamo-hipofizar

Glanda hipofiză este conectată de sistemul nervos şi realizează controlul neuroendocrin al metabolismului şi reproducerii. Neurohormonii sintetizaţi la nivelul hipotalamusului, de către neuronii parvocelulari, acţionează la nivelul lobului anterior al hipofizei (adenohipofiză); ei ajung la acest nivel prin intermediul sistemului vascular port-hipofizar. Aceşti neuro-

hormoni controlează sinteza şi secreţia a şase hormoni peptidici majori secretaţi de celulele adenohipofizare; hormonii adenohipofizari reglează la rândul lor activitatea unor glande endocrine (tiroidă, suprarenale, gonade) şi intervin în creşterea organismului şi lactaţie. Lobul posterior al hipofizei este alcătuit din axonii neuronilor hipotalamici magnocelulari (cu corp celular mare) şi serveşte ca loc de stocare a doi hormoni peptidici care sunt sintetizaţi în hipotalamus dar care acţionează la periferie pentru a regla balanţa hidrică, contracţia uterină şi ejecţia laptelui (fig. 3). Izolarea, caracterizarea şi sinteza neurohormonilor a fost destul de anevoios de realizat deoarece aceste peptide sunt sintetizate la nivelul uni număr mic de celule care sunt distribuite în diverse arii ale hipotalamusului; concentraţii semnificative se găsesc în sistemul port-hipofizar. In fig. 4 sunt reprezentaţi neurohormonii şi celulele ţintă. Sunt evidente două mecanisme de acţiune:

- controlul a mai mult de o celulă ţintă de către un sigur neurohormon;
- reglarea prin feed-back a diverselor tipuri de celule adenohipofizare.

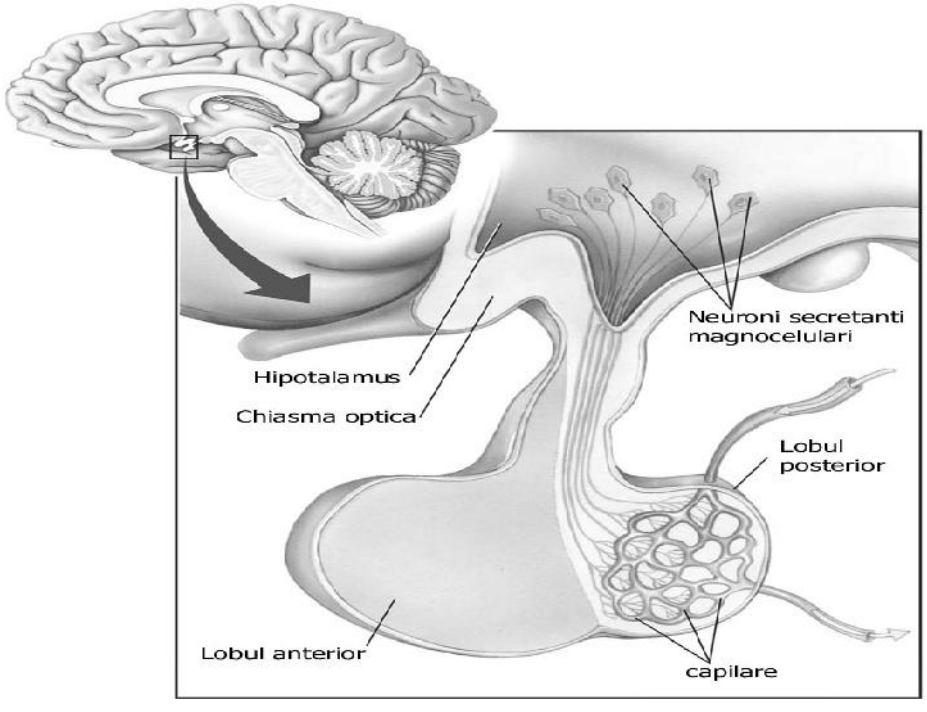

Fig. 3. Sistemul port hipotalamo-hipofizar

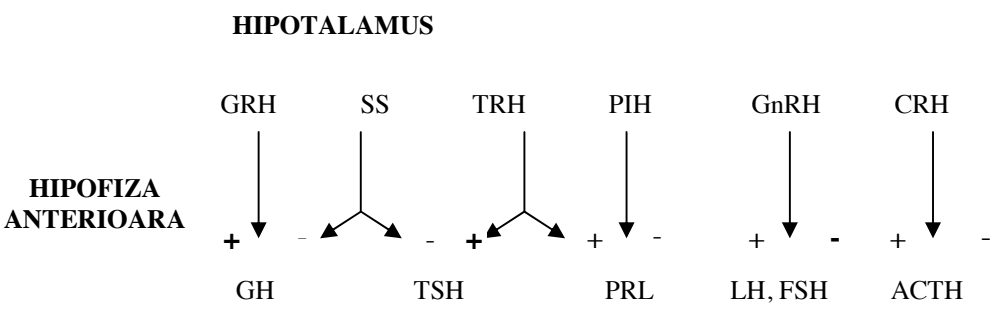

Fig. 4. Reglarea funcţiei adenohipofizare prin neurohormonii hipotalamici

De exemplu, hormonul eliberator de tireotropină (thyrotrophin releasing hormone, TRH) stimulează producţia şi secreţia atât a hormonului stimulator tiroidian (TSH) cât şi a prolactinei. In condiţii patologice TRH stimulează producţia şi secreţia hormonului de creştere. Somatostatinul (SS) are acţiuni asupra mai multor celule; el exercită un control de tip feed-back negativ atât asupra hormonului de creştere cât şi asupra sintezei şi secreţiei de TSH. Celulele care produc hormon de creştere reprezintă un exemplu de control dublu; aceste celule sunt stimulate de către hormonul eliberator al hormonului de creştere (growth hormone releasing hormone, GRH) şi sunt inhibate de SS. Reglarea funcţiei adenofipofizei depinde, în principal, de semnalele stimulatoare provenite de la hipotalamus, cu excepţia prolactinei (PRL), hormonul care stimulează lactaţia, care este în principal inhibat de hipotalamus prin intermediul hormonului inhibitor al prolactinei (PIH) care s-a dovedit a fi dopamina secretată de neuronii hipotalamici.

Glanda hipofiză are o greutate de aproximativ 500 mg este localizată la nivelul şeii turceşti, o cavitate osoasă la nivelul osului sfenoid. Lobul anterior, care reprezintă aproximativ 80% din greutatea glandei, provine din ectoderm, iar lobul posterior derivă din ţesutul nervos. Adenohipofiza se prelungeşte către hipotalamus prin intermediul unei reflecţii durale. Intre lobul anterior şi cel posterior al hipofizei se găseşte lobul intermediar.

Hormonii adenohipofizari

1. Hormonul adrenocorticotrop şi peptidele înrudite

1.1. Biosinteză şi structură

ACTH, principalul hormon reglator al corticosuprarenalei, este un hormon polipeptidic cu un singur lanţ, conţine 39 aminoacizi, derivă din proteoliza unui precursor proteic mai mare sintetizat în celulele corticotrope

ale adenohipofizei. Structura precursorului proteic şi secvenţa de aminoacizi este prezentată în fig. 5. Secvenţa-semnal a aminoacidului din poziţia 26 conţine o regiune mijlocie bogată în reziduri hidrofobe; în structura precursorului se găseşte în secvenţa de mijloc pentru hormonul stimulator al melanocitelor (MSH). Fragmentul amino-terminal şi β-lipoproteina sunt localizate la capătul secvenţei de aminoacizi din structura ACTH. Reziduurile aminoacidice dibazice servesc ca semnale de recunoaştere pentru enzimele proteolitice care clivează precursorul proteic în produşi hormonali finali. Primul pas este reprezentat de separarea β-LPH care conţine o grupare carboxi-terminală. Capătul amino-terminal este procesat către ACTH matur, pe când β-LPH este procesat către γ-LPH şi β-endorfină.

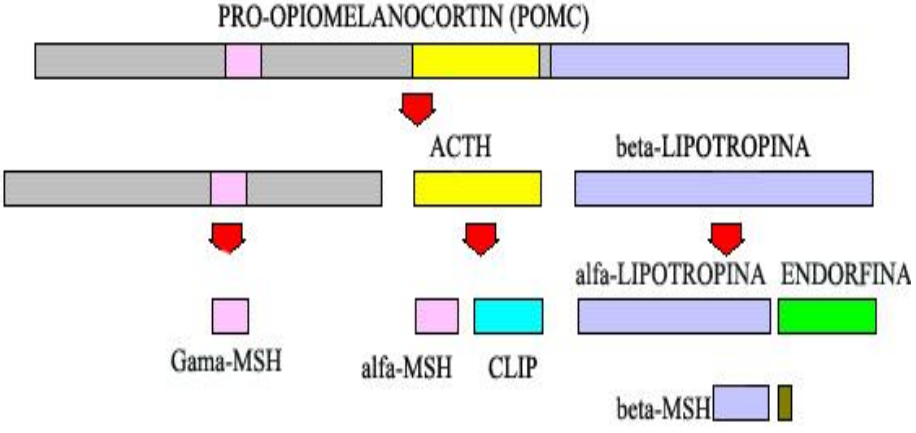

Fig. 5. Schema sintezei de ACTH

Sinteza şi secreţia de ACTH este reglată de către factorul eliberator de corticotropină (corticotroph releasing factor sau hormone, CRF sau CRH), un peptid alcătuit din 41 de aminoacizi produs de celulele neurosecretoare hipotalamice localizate lângă nucleii supraoptic şi paraventricular. De asemenea, secreţia de ACTH este stimulată şi de ADH; în anumite condiţii CRF şi ADH au acţiuni sinergice pentru a realiza o secreţie maximă de ACTH. CRF se leagă de receptorii celulelor producătoare de ACTH, stimulează formarea de c-AMP şi, aşa cum este de aşteptat, CRF stimulează producţia de ACTH şi β-endorfină. Inhibarea, prin mecanism de feed-back, a producţiei de ACTH şi β-endorfină de către cortisol (glucocorticoid şi principalul hormon secretat de corticosuprarenală) are loc la nivelul celule-

lor corticotrope ale adenohipofizei unde CRF şi cortisolul au efecte inverse. Glucorticoizii reduc formarea de c-AMP stimulat de CRH, transcripţia genei pentru ACTH şi producerea de m-ARN pentru precursorul proteic al ACTH. Lobul intermediar al adenohipofizei, mai puţin reprezentat la specia umană, este alcătuit aproape în întregime din celule care sintetizează precursorul proteic al ACTH; la nivelul lobului intermediar ACTH este transformat în α-MSH. Lobul intermediar este controlat prin semnale nervoase şi dopamină, CRH şi glucocorticoizii având efecte reduse în acest sens.

1.2. Axul CRH-ACTH-cortisol

Răspunsul la stress, care implică o multitudine de hormoni cum ar fi: ACTH, catecolamine, ADH, angiotensină, glucagon, hormon de creştere, este integrat la nivelul sistemului nervos. Axul CRH-ACTH-cortisol este piesa centrală a răspunsurilor integrate la stress. Semnalul principal este reducerea substratului şi acţiunile gluconeogenetice ale cortisolului sunt esenţiale pentru adaptarea la post. Semnalul va deveni mult mai complex şi acest ax va deveni o parte importantă a răspunsului neuroendocrin general la o diversitate impresionantă de stimuli nocivi din mediul înconjurător cum ar fi: durere, traumatism, hipovolemie, etc. De la nivelul sistemului nervos central pornesc numeroase eferenţe către celulele secretoare de CRH; la acestea se adaugă şi secreţia unor neurotransmiţători cum ar fi: noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina, GABA care acţionează ca intermediari în această cale complexă. Odată cu eliberarea de CRH are loc şi activarea sistemului nervos simpatic. Administrarea centrală de CRH determină creşterea presiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi răspunsuri comportamentale specifice stressului. Aceşti stimuli centrali surclasează feedback-ul negativ exercitat de cortisol asupra secreţiei de ACTH, determinând o funcţionare intensă a axului atât timp cât stress-ul persistă. Activarea sistemului nervos simpatic implică participarea medulosuprarenalei şi eliberarea de catecolamine. ACTH acţionează, în principal asupra cortexului suprarenalian stimulând secreţia de cortisol; acesta reprezintă reglatorul major al răspunsurilor adaptative la stress. Acţiunile coordonate ale cortizolului şi ale catecolaminelor mobilizează substratul în vederea menţinerii nivelului optim de glucoză în sânge şi a metabolismului energetic în cursul stressului. Alte adaptări ale organismului supus condiţiilor de stress: răspunsuri cardiovasculare, comportamentale, modificări ale volumului lichidian etc. ADH

potenţează acţiunile CRH asupra secreţiei de ACTH, având rol şi în conservarea apei la nivel renal. Angiotensina şi, în mult mai mică măsură, ACTH stimulează sinteza de aldosteron care va determina retenţie de sodiu şi apă. Toate aceste răspunsuri permit supravieţiurea organismului în condiţii nefavorabile.

2. Hormonii glicoproteici

Hormonii cu structură glicoproteică secretaţi de către adenohipofiză sunt reprezentaţi de hormonul tireostimulant (TSH), hormonul luteinizant (LH) şi hormonul foliculinostimulant (FSH). Fiecare din aceşti hormoni sunt alcătuiţi din două subunităţi (α şi β); subunităţile α au aceeaşi secvenţă de aminoacizi, diferă numai secvenţele subunităţilor β. Sinteza de TSH are loc în celulele tireotrope care conţine mici granule de stocaj; subunităţile α şi β ale TSH sunt sintetizate de mARN separat; ele sunt glicozilate înainte de a fi cuplate într-un dimer activ la nivelul granulelor secretorii. Subunităţile α şi β ale gonadotropinelor adenohipofizare sunt şi ele sintetizate de mARN separat, sunt glicozilate la nivelul reticulului endoplasmic şi apoi sunt cuplate într-o structură glicozilată înainte de a fi secretate. Atât în cazul TSH cât şi al gonadotropinelor legăturile dintre subunităţi, deşi necovalente, sunt foarte puternice.

2.1. Axul TRH-TSH-hormoni tiroidieni

TSH (thyroid stimulating hormone) intervine în procesele de reglare a funcţiei glandei tiroide. Sinteza TSH şi secreţia sa sunt controlate prin semnale neuroendocrine din hipotalamus şi prin hormonii tiroidieni circulanţi (tab. 1).

Tab. 1. Controlul sintezei şi secreţiei de TSH

Categorie	Stimulat de	Inhibat de
Major	TRF	T_3, T_4
Minor	Estrogen	Somatostatin, CCK, Glucocorticoizi

TRH (thyrotroph releasing hormone) este hormonul hipotalamic major care stimulează sinteza şi secreţia de TSH. TRH este un tripeptid (piroglutamil-histidil-prolinamidă) care se leagă de receptorii de la nivelul celulelor tireotrope adenohipofizare stimulând secreţia de TSH dar şi al

celulelor producătoare de prolactină (PRL, hormonul care stimulează secreţia lactată) stimulând sinteza şi secreţia prolactinei. TRH induce modificări majore şi rapide a ratei transcripţiei genice cu efecte reglatoare majore nu numai asupra secreţiei ("hormon eliberator") dar şi asupra sintezei. Sinteza şi secreţia de TSH mai sunt influenţate şi de somatostatin, dopamină, CCK, care se găsesc din abundenţă la nivelul adenohipofizei; ajungând prin sistemul port de la hipotalamus la hipofiză. Efectul de tip feed-back a hormonilor tiroidieni are loc la nivelul celulelor tireotrope adenohipofizare. Creşterea concentraţiei de hormoni tiroidieni are efect inhibitor asupra biosintezei şi secreţiei de TSH în parte prin scăderea numărului de receptori pentru TRH. Prin legarea de receptor hormonul tiroidian scade transcripţia genei lanţului TSH-β, prin acţiunea unui promotor proximal puternic al acestei gene. Când concentraţia hormonilor tiroidieni este mare TRH este ineficient în stimularea secreţiei de TSH. Când concentraţia hormonilor tiroidieni scade, acest feed-back inhibitor este îndepărtat şi sinteza de TSH creşte. Efectele de tip feed-back ale hormonilor tiroidieni se manifestă şi la nivelul celulelor hipotalamice producătoare de TRH; hormonii tiroidieni determină reducerea mARN la nivelul acestor celule cu efecte negative asupra transcripţiei genei pentru TRH. Asupra secreţiei de TSH, glucocorticoizii şi androgenii au efecte inhibitorii minore, iar estrogenii au efecte stimulatoare minore. Modificările concentraţiei hormonilor tiroidieni circulanţi sunt însoţite de modificări ale concentraţiei plasmatice de TSH şi ale secreţiei de TRH. Concentraţiile plasmatice de TSH ating un vârf în jurul orei 24:00 şi o scădere importantă în cursul somnului profund.

2.2. Axul hipotalamo-hipofizo-gonadal

Axul hipotalamo-hipofizo-gonadal este esenţial pentru procesul reproductiv atât la femeie cât şi la bărbat. Sinteza şi secreţia de FSH şi LH (hormon foliculostimulator şi hormon luteinizant) este stimulată de un singur neurohormon hipotalamic numit gonadotropin releasing hormone (GnRH). Reglarea prin mecanism de feed-back a hormonilor sexuali feminini şi masculini este un fenomen complex. La femeie creşterea GnRH iniţiază eliberarea de LH la mijlocul ciclului ovarian; LH fiind responsabil de ovulaţie. In cursul fazei foliculare a ciclului menstrual, estrogenii exercită un efect de tip feed-back pozitiv crescând răspunsurile celulelor gonadotrope la acţiunea GnRH. De asemenea, estrogenii exercită şi un control de

tip feed-back negativ asupra sintezei de gonadotropine; acest efect, esenţial pentru progresia normală a ciclului menstrual, este utilizat ca şi contraceptiv steroidian oral sau injectabil. Androgenii exercită efecte de tip feed-back negativ asupra spermatogenezei normale. Înafara producţiei de steroizi prin mecanismele de feed-back descrise, gonadele produc şi peptide reglatoare care influenţează producţia de FSH; aceste peptide, care conţin subunităţile α şi β, sunt denumite inhibin şi activin, reflectând efectele lor de tip feed-back pozitiv şi negativ. La bărbat, LH acţionează asupra celulelor Leydig testiculare şi stimulează biosinteza de testosteron. FSH acţionează asupra celulelor Sertoli şi este esenţial pentru funcţionarea optimă a tubilor seminiferi. La femei, FSH produce creşterea foliculară, proces care depinde, de asemeni, atât de LH cât şi de estrogen. Secreţia crescută de LH la mijlocul ciclului ovarian iniţiază ovulaţia, determină formarea corpului galben şi funcţionarea lui după ovulaţie.

3. Hormonul de creştere (GH)

3.1. Structură şi biosinteză

Hormonul de creştere uman (growth hormone, GH) este alcătuit dintr-un singur lanţ polipeptidic cu 191 aminoacizi, cu două lanţuri interne legate prin punţi disulfidice. Există o analogie secvenţială majoră între hormonul de creştere şi gonadotropina corionică umană (83%) şi o analogie secvenţială minoră între GH şi prolactină (16%).

3.2. Reglarea sintezei şi secreţiei

Reglarea sintezei şi secreţiei se realizează de către doi hormoni hipotalamici. Hormonul eliberator al hormonului de creştere (GRH) este stimulatorul major, iar somatostatinul (SS) este inhibitorul major al sintezei şi secreţiei de hormon de creştere. GRH este un polipeptid cu 40-44 aminoacizi care, iniţial a fost izolat din celulele tumorale pancreatice umane. SS este un polipeptid cu 14 aminoacizi care se secretă nu numai în hipotalamus ci şi în alte arii ale creierului (porţiunea externă a sistemului nervos central). El este sintetizat şi de către celulele δ pancreatice determinând şi inhibarea secreţiei de insulină, glucagon, gastrină, secretină şi renină. Somatostatinul funcţionează nu numai ca un neurohormon hipotalamic dar şi ca un neuromodulator periferic. Substratul metabolic, agenţii neurofarmacologici şi neurohormonii influenţează secreţia hormonului de creştere; majoritatea acţionând fie

asupra GRH şi SS fie asupra celulelor somatotrope adenohipofizare.

Nivelele plasmatice ale hormonului de creştere sunt mari la sfârşitul vieţii fetale şi în cursul primelor săptămâni după naştere după care ajung la valorile normale de la adult (2-5 ng/ml). Secreţia hormonului de creştere este stimulată de diverşi aminoacizi; administrarea de L-arginină reprezintă una din metodele de evaluare a capacităţii de secreţie a acestui hormon. In decursul a 24 de ore au loc creşteri ale sintezei şi secreţiei hormonului de creştere după fiecare ingestie alimentară, vârful major al secreţiei înregistrându-se în cursul somnului profund (stadiile III şi IV) în special în copilărie şi la pubertate. Agoniştii α-adrenergici, L-DOPA, serotonina şi enkefalinele stimulează secreţia hormonului de creştere, iar agoniştii β-adrenergici îl inhibă. Recent s-a demonstrat existenţa GH-relinei, hormon peptidic secretat de celulele gastrice, dar şi în creier, care inhibă secreţia de GH prin receptori specifici, diferiţi de receptorii pentru GRH.

3.3. Efecte biologice

Hormonul de creştere are două acţiuni majore: stimularea creşterii somatice şi reglarea metabolismului. La om, excesul sau deficitul de hormon de creştere determină modificări evidente ale creşterii somatice. In copilărie, deficienţa de secreţie a hormonului de creştere determină încetinirea severă a creşterii cu păstrarea relativă a proporţiilor corpului (nanism armonios); administrarea de GH recombinant în această etapă determină o accelerare marcată a creşterii în înălţime, vârsta osoasă şi dimensiunile corpului reapropiindu-se de cele corespunzătoare vârstei cronologice. In cazul excesului de secreţie a hormonului de creştere (de obicei ca urmare a unei tumori hipofizare secretorii a acestui hormon) are loc o accelerare marcată a creşterii; dacă excesul apare înainte de pubertate (mai rar), atunci când cartilagiile de creştere sunt încă deschise, se instalează gigantismul, iar după pubertate (mai frecvent) cresc doar extremităţile corpului, cu un aspect dismorf al feţei (acromegalie).

Acţiunea hormonului de creştere este iniţiată prin legare de receptorul proteic specific, care conţine o singură secvenţă transmembranară ce separă domeniul său de legare extracelular de domeniul citoplasmatic. Deşi receptorul pentru hormonul de creştere nu face parte din clasa receptorilor tirozinkinazici, domeniul său extracelular este identic cu transportorul plasmatic al acestui hormon. In parte creşterea organismului este mediată prin

factori insulin-like numiţi somatomedine, a căror sinteză este controlată de către hormonul de creştere. Se descriu două somatomedine (A şi C) care au fost caracterizate ca doi factori de creştere insulin-like (IGF-2 şi respectiv, IGF-1). IGF-1 se leagă de receptorii pentru insulină (cu o afinitate mai mică decât insulina) şi exercită efecte insulin-like. De asemenea, şi insulina se leagă de receptorul IGF-1 (cu afinitate mai mică decât IGF-1) şi exercită efecte de creştere. Receptorul pentru IGF-2 este distinct; el este similar (dar nu identic) cu receptorul pentru manoză-6-fosfat. IGF-2 are acţiuni similare cu IGF-1, dar acţiunile de stimulare a creşterii implică alte căi biochimice şi de semnalizare. Secreţia de IGF-1 şi în mult mai mică măsură cea de IGF-2 e stimulată de GH. Somatomedinele sunt produse ubicvitar, dar mai ales la nivelul ficatului şi fibroblastelor; ele circulă legate de transportori proteici, dintre care IGF-BP3 (insulin like growth factor binding protein 3) este, de asemenea, sub controlul hormonului de creştere.

Efectele metabolice ale hormonului de creştere sunt bifazice; rezultă din interacţiunea directă cu receptorul său la care se adaugă efectele determinate de somatomedine. Administrarea acută de hormon de creştere exercită efecte insulin-like, cum ar fi: creşterea preluării de glucoză în muşchi şi ţesut adipos; stimulează de aminoacizi şi sinteza proteică în muşchi şi ficat şi inhibă lipoliza la nivelul ţesutului adipos. La câteva ore după administrarea hormonului de creştere aceste efecte dispar, fiind înlocuite cu unele de tip anti-insulin-like, cum ar fi inhibarea preluării / utilizării de glucoză şi stimularea lipolizei.

4. Prolactina

4.1. Structură şi biosinteză

Prolactina este un hormon polipeptidic cu 198 de aminoacizi. Celulele producătoare de prolactină de la nivelul adenohipofizei reprezintă aproximativ 30% din totalul celulelor pituitare; în cursul sarcinii are loc hipertrofia acestor celule.

4.2. Reglarea sintezei şi secreţiei

La om, funcţia majoră a prolactinei este de a regla producţia de lapte. In cursul sarcinii, prolactina creşte progresiv până la concentraţii de 10 ori mai mari decât înafara sarcinii (fig. 6). Creşterea concentraţiei de estrogeni în cursul sarcinii reprezintă factorul stimulator major al producţiei de

prolactină şi a hipertrofiei acestor celule de la nivelul adenohipofizei. După naştere, nivelele de prolactină scad, dar periodic au loc creşteri ale concentraţiei plasmatice de prolactină cu ocazia fiecărei perioade de supt. Aceste creşteri ale concentraţiei plasmatice de prolactină menţin producţia de lapte pentru următoarele reprize de supt ale nou-născutului.

Concentraţiile de prolactină din lichidul amniotic şi din sângele venos ombilical sunt crescute în ultimele 10 săptămâni de viaţă intrauterină; după naştere, în aproximativ 1-2 luni, nivelele de prolactină scad atingând valorile de la adult. Sinteza de prolactină este inhibată de către PIH (hormonul inhibitor al prolactinei) (tab. 2). Secreţia de prolactină este maximă în cursul somnului; stimularea mamelonului şi suptul produce creşterea secreţiei de prolactină.

Tab. 2. Controlul sintezei şi secreţiei de prolactină

INHIBITORI	STIMULATORI
Dopamina hipotalamică (PIH) şi agonişti	L-metil-DOPA
Glucocorticoizi	TRH
Hormonii tiroidieni	Estrogeni
	Factorul de creştere epidermic
	Somnul, sarcina, suptul, efort fizic
	Hipoglicemia
	Serotonina

4.3. Efecte biologice

Locul principal de acţiune al prolactinei este glanda mamară. Dezvoltarea sânilor se realizează în urma acţiunii estrogenilor, progesteronului, glucorticoizilor şi insulinei; gonadotropina corionică umană (sintetizată în concentraţii mari de către placentă) stimulează şi ea dezvoltarea glandei mamare (ductală şi alveolo-lobulară) în cursul sarcinii. Deşi concentraţia plasmatică a prolactinei creşte substanţial în cursul sarcinii lactaţia nu apare datorită efectelor inhibitoare ale progesteronului. După naştere, nivelele de estrogeni şi progesteron scad dramatic şi astfel, are loc producerea de lapte şi secreţia lactată dependentă de prolactină. Lactaţia este menţinută prin supt care, printr-un mecanism reflex, stimulează secreţia de prolactină; aceasta acţionează asupra receptorilor de la nivelul epiteliului glandei mamare crescând producţia de lapte. In plus, prolactina inhibă sinteza şi secreţia de FSH

şi LH, fiind răspunzătoare pe calea acestui mecanism de apariţia amenoreei pe toată durata alăptării. Cu toate că aceasta nu reprezintă cea mai sigură metodă contraceptivă, din punct de vedere istoric alăptarea are un rol major în limitarea apariţiei unei noi sarcini, astfel încât nutriţia adecvată şi resursele energetice sunt disponibile pentru nou-născut şi pentru mamă.

Receptorii cu mare specificitate pentru prolactină sunt localizaţi, în principal, la nivelul glandei mamare dar şi la nivelul ficatului, rinichilor, suprarenalelor şi gonadelor. La nivelul celulelor epiteliale mamare, prolactina stimulează sinteza proteinelor din lapte nu numai prin creşterea ratei de transcripţie genică ci şi prin prelungirea semnificativă a $T_{1/2}$ a ARN-m a proteinelor din lapte.

Glanda hipofiză posterioară (neurohipofiza)

1. Structura şi biosinteza de ADH şi oxitocină

Hipofiza posterioară secretă hormonul antidiuretic (ADH, vasopresina) şi oxitocina; doi hormoni peptidici care sunt sintetizaţi în nucleul supraoptic şi paraventricular ai hipotalamusului. Fiecare hormon este alcătuit din 9 aminoacizi: un inel cu 6 aminoacizi legaţi prin punţi disulfidice între rezidurile cisteinice de la poziţiile 1 şi 6 şi o coadă constituită din 3 aminoacizi ce conţine glicinamide carboxi-terminale. La toate mamiferele (cu excepţia porcului), ADH conţine arginina în poziţia 8. Vertebratele nemamifere sintetizează un hormon hibrid, vasotocină, care are izoleucină în poziţia 3. Deoarece vasotocina s-a găsit la diverse specii de peşti se pare că reprezintă un hormon ancestral din care ulterior s-au separat ADH şi oxitocina. Punţile disulfidice sunt esenţiale pentru activitatea biologică a hormonilor retrohipofizari; aminoacidul din poziţia 8 este esenţial pentru activitatea antidiuretică, pe când leucina din poziţia 8 este esenţială pentru activitatea oxitocinei.

Fiecare hormon retrohipofizar este sintetizat ca parte a unui precursor proteic mai mare numit neurofizină. Precursorul de 166 aminoacizi conţine o secvenţă-semnal de 19 aminoacizi la capătul amino-terminal urmată de o secvenţă pentru ADH care este legată la secvenţa de neurofizină prin gly-lys-arg. După sinteza în corpul celular, ADH şi oxitocina se leagă de neurofizinele lor specifice şi sunt transportate şi stocate sub formă de granule secretorii în neuronii terminali ai hipofizei posterioare. Ca răspuns la stimuli nervoşi există o secreţie concordantă de hormoni neurohipofizari şi neuro-

fizinele lor. După secreţie, hormonii se disociază rapid de neurofizinele lor; funcţiile ulterioare ale neurofizinelor nefiind cunoscute. Ca şi alţi hormoni peptidici, ADH şi oxitocina au o semi-viaţă scurtă în circulaţie (aproximativ 10 minute); ADH poate fi degradat de către o enzimă de clivaj (din poziţia 1 sau 7). Metabolismul are loc la nivelul ficatului şi rinichiului.

2. Reglarea sintezei şi secreţiei de ADH

Acţiunea directă a ADH este de a conserva apa în organism prin acţiune la nivelul tubilor colectori renali, iar la concentraţii mari mai produce şi vasoconstricţie. ADH, ca şi aldosteronul şi factorul natriuretic atrial, are rol important în menţinerea homeostaziei lichidiene normale şi hidratarea celulară normală. Principalul parametru controlat prin secreţia de ADH este osmolaritatea, prin diluarea lichidului circulant în urma stimulării reabsorbţiei apei la nivelul tubilor contorţi distali şi colectori. Modificarea presiunii osmotice este sesizată de osmoreceptorii hipotalamici care vor transmite semnale la celulele care sintetizează ADH din nucleii supraoptici şi paraventriculari. Creşteri foarte mici ale osmolarităţii plasmatice (de aproximativ 1-2%) determină creşterea secreţiei de ADH, în consecinţă conservarea apei în organism cu restabilirea osmolarităţii plasmatice normale. Un alt stimul major al secreţiei de ADH îl reprezintă modificările majore ale volumului plasmatic şi a presiunii arteriale medii. Aceste modificări, sesizate de baroreceptorii de la nivelul atriului drept, venele pulmonare, sinus carotidian, sunt transmise la nivelul sistemului nervos central pe calea nervilor IX şi X.

ADH reprezintă o primă linie de apărare legată de echilibrul hidric. Când aportul hidric este scăzut, osmolaritatea creşte prin deshidratare şi are loc secreţia de ADH cu scopul de a conserva apa la nivel renal şi de a restabili osmolaritatea normală. In cazul hemoragiilor, ADH este secretat în cantităţi mari determinând nu doar conservarea apei pentru a restabili volumul sanguin, ci şi vasoconstricţie pentru a menţine presiunea sanguină la nivele optime. In cazul aportului lichidian crescut, osmolaritatea scade prin diluţie şi secreţia de ADH este redusă, astfel încât rinichii elimină apa, pentru a restabili osmolaritatea normală. Alţi factori care pot influenţa osmolaritatea şi volumul sanguin circulant şi, în consecinţă secreţia de ADH sunt: greaţa, durerea, stressul, hipoglicemia, efortul fizic, consumul de alcool, fumatul. Secreţia de ADH este stimulată de agonişti colinergici, ago-

nişti β- adrenergici, angiotensină, prostaglandine etc. şi este inhibată de alcool, agonişti α-adrenergici, glucocorticoizi etc.

Setea este un factor important în controlul balanţei hidrice de către ADH. Osmoreceptorii hipotalamici sunt conectaţi cu centrul setei din hipotalamus şi cu neuronii care sintetizează ADH. Când aportul lichidian scade, creşterea osmolarităţii cu aproximativ 1% determină o secreţie crescută de ADH şi stimularea conservării apei în organism. Creşterea osmolarităţii cu 2-3% determină setea şi comportamentul dipsogen, ceea ce reprezintă o a doua linie de apărare ce urmează conservării apei în organism. Scăderea volumului circulant şi a presiunii arteriale stimulează puternic secreţia de ADH şi setea; este un stimul prezent numai în situaţii severe.

3. Efecte biologice ale ADH

La nivelul rinichiului normal, 85-90% din ultrafiltratul glomerular (200 l/zi) este reabsorbit izoosmotic la nivelul tubului proximal; aceasta este o reabsorbţie selectivă a Na^+ la nivelul ramului ascendent al ansei Henle astfel că aproximativ 20% (20 litri) de filtrat glomerular care ajunge la nivelul nefronului distal este hipoton. Cantitatea de lichid hipoton care ajunge la nivelul nefronilor distali variază în funcţie de rata filtrării glomerulare şi de aportul de sodiu. Când aportul de sodiu şi rata filtrării glomerulare sunt mari, volumul care ajunge la nivelul nefronului distal este mai mare de 20 l, iar când aportul de sodiu este redus şi rata filtrării glomerulare este mică, volumul care ajunge la nivelul nefronilor distali este mic. ADH reglează cantitatea de apă care este ulterior reabsorbită din lichidul hipoton care ajunge în tubul colector. In absenţa ADH, tubul colector este impermeabil pentru apă şi astfel, sunt excretate mari cantităţi de urină (aproximativ 16 ml/minut). In prezenţa ADH la concentraţii maxime, tubul colector este permeabil şi apa se deplasează conform gradientului osmotic: din lumen (hipoton) în interstiţiul medular (hiperton); se excretă cantităţi mici de urină (0,5 ml/minut) cu concentraţie maximă.

Receptorii cu mare afinitate pentru ADH, localizaţi la nivelul celulelor epiteliale de la nivelul nefronului distal, stimulează producţia de c-AMP. Modificările mediate de c-AMP la nivelul proteinelor membranare şi elementelor citoscheletice controlează permeabilitatea prin canalele pentru apă (aquaporine), reglând expresia acestora pe membrana polului urinar al celulelor tubulare.

4. Efectele biologice ale oxitocinei

Oxitocina acţionează asupra celulelor mio-epiteliale de la nivelul glandei mamare şi a celulelor musculare netede de la nivel uterin. Celulele mio-epiteliale sunt celule musculare netede care se găsesc în jurul alveolelor glandei mamare; ca răspuns la oxitocină, aceste celule se contractă şi împing laptele de la nivelul alveolelor în sinusurile mari în procesul de ejecţie a laptelui. Secreţia de oxitocină are loc ca răspuns la impulsurile senzitive de la nivelul mamelonului din timpul suptului.

Oxitocina determină contracţia muşchiului neted uterin; răspunsul contractil la oxitocină este dependent de estrogeni şi este inhibat de progesteron. Rolul oxitocinei de iniţializare a parturiţiei este incert, concentraţiile plasmatice ale oxitocinei nefiind net crescute în această perioadă. Pe parcursul primelor două semestre de sarcină, uterul este relativ rezistent la oxitocină iar în ultima perioadă a celui de-al treilea trimestru sensibilitatea uterului la acest hormon creşte semnificativ.

Glanda tiroidă

Hormonii tiroidieni reglează procesele metabolice în majoritatea organelor şi sunt esenţiali pentru dezvoltarea normală a sistemului nervos.

1. Structură

Glanda tiroidă a adultului cântăreşte aproximativ 20 g, este alcătuită din doi lobi legaţi între ei printr-un istm şi este localizată anterior de trahee între muşchii sternocleidomastoidieni. Primeşte o vascularizaţie arterială importantă prin arterele tiroidiene inferioare şi superioare. Microscopic, glanda tiroidă este alcătuită din foliculi tiroidieni; peretele fiecărui folicul este alcătuit din celule tiroidiene care devin mai înalte pe măsură ce creşte activitatea lor metabolică. Interiorul foliculilor este plin cu coloid, un material proteic, ce conţine în principal o proteină-precursor a hormonilor tiroidieni, tiroglobulină. In plus, în structura tiroidei se mai găsesc şi celule de susţinere, numite celule parafoliculare C, cu origine neuroectodermică, care sintetizează calcitonină.

2. Biosinteza hormonilor tiroidieni

Sinteza hormonilor tiroidieni are loc la nivelul celulelor foliculare tiroidiene care prezintă o polaritate funcţională marcată între polul bazal şi cel

apical. Procesul de biosinteză (fig. 7) parcurge mai multe etape. Prima etapă este reprezentată de transportul activ al iodului în celula tiroidiană; acest proces are loc la nivelul polului bazal prin intermediul unei proteine specifice denumite simporter de iod, necesită ATP şi un transport de Na^+ mediat de ATP-aza Na^+-K^+. Prin acest proces de transport activ, glanda tiroidă extrage eficient iodul chiar şi atunci când concentraţia lui în plasmă este mică. In interiorul celulei tiroidiene, iodul este rapid oxidat şi incorporat în rezidurile tirozinice ale moleculelor de tiroglobulină. Rezultă astfel monoiodtirozina (MIT) şi diiodtirozina (DIT). Combinarea MIT cu DIT conduce la formarea de triiodtironină (T_3) şi combinarea a două molecule de DIT conduce la formarea de tetraiodtirozină (T_4). Atât reacţiile de organificare cât şi cele de cuplare sunt catalizate de peroxidaza tiroidiană şi necesită prezenţa apei oxigenate.

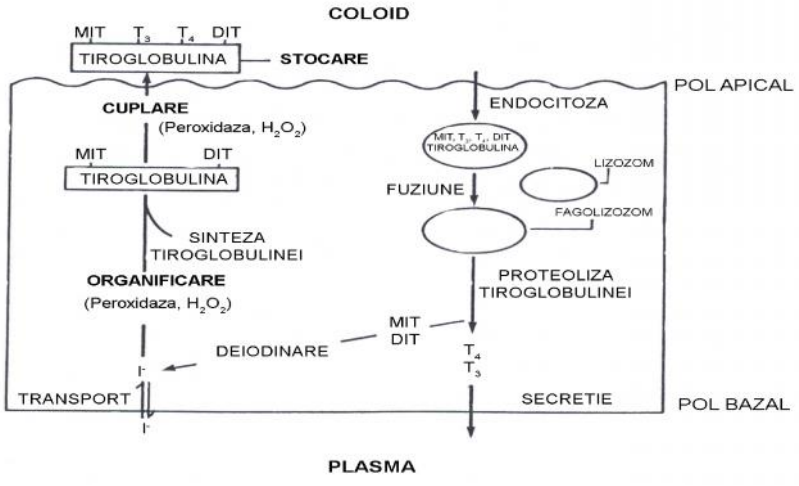

Fig. 7. Biosinteza hormonilor tiroidieni

Tiroglobulina, o glicoproteină cu masă moleculară de 660 000 Da, reprezintă aproximativ 50% din totalul proteinelor sintetizate la nivelul glandei tiroide; în mod normal tiroglobulina iodinată conţine aproximativ 26 de atomi de iod cu 2-3 reziduri de T_4 şi 0,2 reziduri de T_3/moleculă. Formarea hormonilor tiroidieni activi necesită reabsorbţia coloidului prin endocitoză, fuziunea veziculelor de endocitoză cu lizozomii şi degradarea tiroglobulinei de către proteazele lizozomale. T_3 şi T_4 sunt secretaţi în circulaţie în proporţie 10:1, ceea ce reflectă conversia T_4 în T_3 în interiorul

glandei tiroide. Iodul din structura MIT şi DIT este refolosit pentru biosinteza hormonilor tiroidieni datorită prezenţei deiodinazei ; această cale de deiodinare recuperează aproximativ 50% din iodul din tiroglobulină şi este important în economia glandei tiroide.

3. Reglarea secreţiei tiroidiene

3.1. Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană

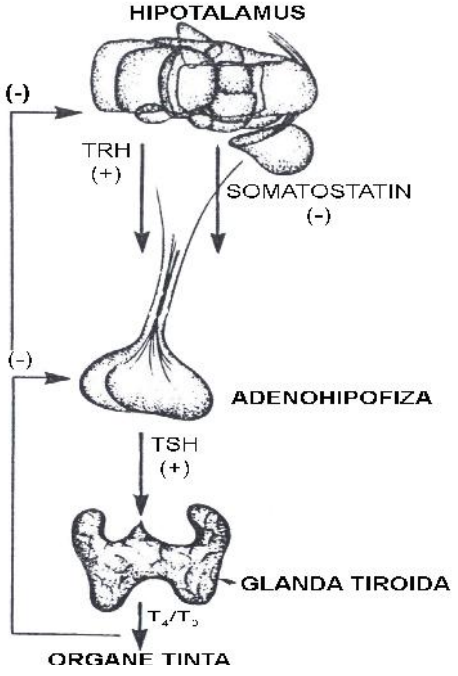

Fig. 8. Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană

TSH reprezintă un reglator major al funcţiei glandei tiroide. Controlul hipotalamic este exercitat prin intermediul TRH, care se leagă specific de receptorii adenohipofizari stimulând sinteza şi secreţia de TSH. Somatostatinul reduce secreţia de TSH şi transmite semnale inhibitoare către hipotalamus. TSH creşte producţia de hormoni tiroidieni care vor exercita un mecanism de control de tip feed-back negativ la nivel adenohipofizar şi hipotalamic. Variaţiile hormonilor tiroidieni sunt principalul reglator al secreţiei de TSH. Adenohipofiza prezintă 5'-deiodinaza, enzimă care transformă T_4 în T_3; efect inhibitor asupra secreţiei de TSH.

In cursul vieţii intrauterine, axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian (fig. 8) devine funcţional începând în săptămâna 12-16 de gestaţie. Funcţia tiroidiană fetală este dependentă de acest mod de reglare şi relativ independent de funcţia tiroidiană maternă deoarece hormonii tiroidieni materni sunt în mare parte inactivaţi de placentă, iar TSH nu poate străbate bariera feto-placentară. Atât iodul cât şi medicamentele antitiroidiene traversează placenta, iar ingestia acestora de către mamă poate influenţa funcţia tiroidiană fetală. Concentraţia T_3 în sângele recoltat din cordonul ombilical la fătul născut la termen este scăzută, iar revers T_3 este în concentraţie ridicată datorită activităţii reduse a 5'-deionazei în viaţa intrauterină. La naştere are

loc o creştere a TSH, probabil determinată de expunerea nou-născutului la o temperatură mult mai scăzută decât cea din mediul intrauterin, urmată de o creştere a T_4 şi T_3 în decurs de 24 ore. TSH se leagă specific de receptorii de la nivelul celulelor tiroidiene determinând activarea adenilat ciclazei şi creşterea concentraţiei celulare de c-AMP. TSH stimulează biosinteza de hormoni tiroidieni, inclusiv transportul iodului, organificarea sa, sinteza de tiroglobulină, cuplarea, endocitoza şi proteoliza tiroglobulinei.

3.2. Autoreglarea

Autoreglarea activităţii glandei tiroide este esenţială, deoarece aportul alimentar de iod poate varia foarte mult. In zonele unde aportul de iod este mai mic de 60 μg/zi apare hipertrofia glandei tiroide (dependentă de TSH) şi astfel, capacitatea glandei de a capta iod şi de a sintetiza suficient hormon pentru a menţine statusul eutiroid.

Când aportul de iod este mai mic de 20 μg/zi se instalează guşa şi cretinismul endemic (lipsa de maturare a creierului copilului datorită deficitu-lui sever de hormoni tiroidieni în pri-mul an de viaţă). In deficienţa de iod, producţia glandulară de hormoni tiro-idieni se modifică astfel că T_3 devine produsul secretor major (este mai activ şi are un conţinut de iod mai mic). Totodată, deiodinarea T_4 în T_3 în circulaţia generală prezervă un nivel circu-lant de T_3 încă normal, chiar dacă nivelul de T_4 este foarte scăzut.

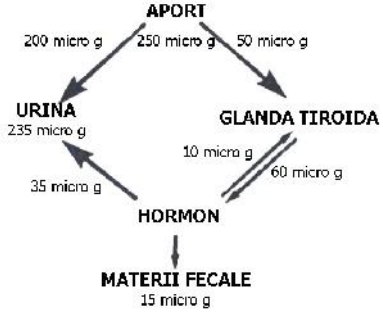

Fig. 9. Balanta zilnică de iod

Aportul alimentar normal de iod este de aproximativ 250 μg/zi, din care cam 50 μg este utilizat pentru biosinteza hormonilor tiroidieni şi 200 μg este excretat prin urină (fig. 9). O parte din iodul utilizat pentru biosinteza hormonilor tiroidieni provine din metabolismul acestora, prin reciclare. Mecanismele autoreglatorii care cresc adaptările mediate de TSH la ingestia redusă de iod protejează în sens invers împotriva ingestiei excesive de iod. Ca răspuns la o ingestie mare de iod (2 mg sau mai mult) are loc o scădere a organificării iodului conducând la o scădere a formării hormonilor tiroidieni (fenomen cunoscut sub denumirea de "bloc Wolf-Chaikoff"). Dacă ingestia crescută de iod continuă glanda tiroidă se adaptează prin scă-

derea transportului activ de iod în celula tiroidiană. Excesul prelungit în aportul de iod (ca de exemplu utilizarea substanţelor de contrast cu iod sau a unor medicamente ce conţin cantităţi mari de iod, cum ar fi unele anti-aritmice) va depăşi mecanismul de adaptare a tiroidei prin sinteza unor cantităţi mari de tirozin peroxidază şi eliberarea masivă de mari cantităţi de hormoni tiroidieni cu hipertiroidie (fenomen "de scăpare").

4. Transport şi metabolism

La un adult normal, glanda tiroidă secretă aproximativ 80 μg/zi de T_4 şi 6 μg/zi de T_3 ; 80% din producţia totală de T_3 rezultă din deiodinarea T_4. Conversia T_4 în T_3, care are loc în principal în ficat şi rinichi, este catalizată de 5'-deiodinaza, o enzimă microsomală (fig. 10). In sânge, T_3 şi T_4 sunt legate de proteinele serice şi numai o fracţie foarte redusă circulă liberă. Legarea de proteine a hormonului are rol de a-l proteja de eliminarea renală; T_4 este legat de trei proteine sintetizate la nivelul ficatului: thyroid-binding protein (TBG), thyroid-binding prealbumin (TBPA) şi de albumina (A). TBG este o glicoproteină de aproximativ 63 kDa cu afinitate mare pentru hormonii tiroidieni; leagă aproximativ 75% din T_4 şi 50% din T_3 din circulaţie. TBPA are afinitate redusă pentru T_4 dar o capacitate mult mai mare de a lega T_4. Afinitatea A de a lega hormonii tiroidieni este scăzută dar este compensată de concentraţia sa plasmatică crescută. Legarea hormonilor tiroidieni de proteinele menţionate (în principal de TBG) le conferă un timp de înjumătăţire prelungit ($T_{1/2}$ pentru T_4 este de ~ o săptămână şi $T_{1/2}$ pentru T_3 este de 1,3 zile). In acest fel, celula tiroidiană nu e obligată la un efort metabolic prea amplu pentru asigurarea necesarului secretor.

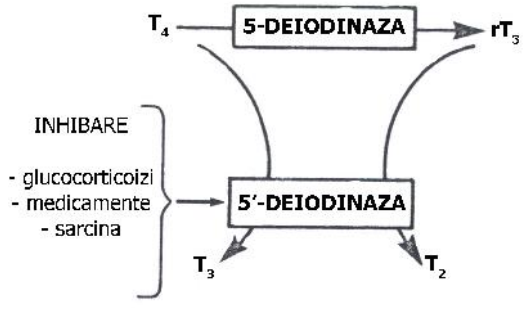

Fig. 10. Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni

5. Efectele biologice ale hormonilor tiroidieni

Efectele multiple ale hormonilor tiroidieni se datorează ocupării receptorilor nucleari şi declanşarea efectelor asupra expresiei genice. In condiţii fiziologice, pe receptorii nucleari se leagă în special T_3, afinitatea receptorilor nucleari pentru T_3 este de 2,9 x 10^{-11}M şi depăşeşte de ~ 10 ori afinitatea acestor receptori pentru T_4.

5.1. Efecte asupra creşterii şi dezvoltării

Hormonii tiroidieni au rol în dezvoltarea normală a sistemului nervos şi asupra creşterii în înălţime. In absenţa hormonilor tiroidieni dezvoltarea axonală şi mielinizarea sunt deficitare. La om hormonii tiroidieni sunt foarte importanţi în cursul perioadei postnatale imediate. Administrarea imediată după naştere de hormoni tiroidieni unui nou-născut cu hipotiroidie va avea ca efect o dezvoltare intelectuală normală; dacă terapia este întârziată cu 6-12 luni, retardul mental va fi permanent.

In cazul deficitului de hormoni tiroidieni este încetinită creşterea în înălţime, maturarea nucleilor de creştere epifizară şi erupţia dentară. De asemenea, T_3 este necesar pentru producţia de hormon de creştere şi factori de creştere insulin-like. Deficitul sever prelungit în perioada creşterii va determina un nanism disarmonic.

5.2. Efecte asupra metabolismului energetic

Hormonii tiroidieni stimulează metabolismul bazal, consumul de oxigen şi producţia de căldură. Creşterea consumului de oxigen determinată de T_3 în anumite ţesuturi (ficat) se datorează unei creşteri a activităţii Na^+/K^+-ATP-azei. Hormonii tiroidieni au rol important la homeoterme. La om deficitul de hormoni tiroidieni determină o scădere a ratei metabolismului bazal şi a temperaturii corporale.

5.3. Efecte asupra organelor şi sistemelor

Hormonii tiroidieni intervin în activitatea sistemului nervos simpatic; nu prin producţia / concentraţia de catecolamine ci prin inducerea sintezei de receptori β-adrenergici şi a creşterii eficacităţii de acţiune a catecolaminelor prin efect postreceptor. Creşterea numărului de receptori va avea drept consecinţă creşterea formării de complexe active hormon-receptor şi creşterea activităţii biologice. O mare parte din simptomele hipertiroidismului

sunt datorate creşterii activităţii β-adrenergice (tahicardie, creşterea debitului cardiac, vasodilataţie periferică, agitaţie, anxietate etc) şi pot fi contracarate prin administrarea de medicaţie β-blocantă. In hipotiroidism, unde sinteza de receptori β-adrenergici este afectată, predomină activitatea α-adrenergică; prin vasoconstricţie contribuie la creşterea presiunii sanguine alături de scăderea filtrării glomerulare şi retenţia hidrică generalizată.

Deficitul de hormoni tiroidieni se însoţeşte de creştere în greutate datorită scăderii metabolismului şi retenţiei hidrice; hipomotilitate a colonului şi constipaţie; hipoventilaţie datorată slăbiciunii musculare, scăderea efortului respirator şi acumulare de lichid pleural; piele rece şi uscată, acumulare subcutanată de mucopolizaharide hidrofile care reţin apa cu apariţia mixedemului (edem care nu lasă semnul godeului datorat infiltrării spaţiului interstiţial). Excesul sau deficitul de hormoni tiroidieni afectează metabolismul unor hormoni, medicamente, vitamine. T_3 creşte clearence-ul metabolic al cortizolului, scade clearence-ul metabolic al estrogenului şi testosteronului, creşte utilizarea şi clearence-ul unor vitamine şi medicamente (ex. digitala).

Glandele paratiroide

Principalii factori care intervin în reglarea metabolismului fosfo-calcic sunt vitamina D şi hormonii paratiroidieni reprezentaţi de parathormon (PTH) şi calcitonina. Aceşti factori menţin calciul plasmatic în concentraţii relativ constante – calciul fiind un parametru important în menţinerea integrităţii membranare, a reacţiilor biochimice celulare, mineralizare osoasă, excitabilitate neuro-musculară, coagulare sanguină etc. Importanţa acestui sistem de control endocrin poate fi apreciată prin balanţa calciului (raportul dintre aport şi eliminare). Organismul adult normal conţine aproximativ aproximativ 1 kg de calciu din care 99% este prezent la nivelul scheletului sub formă de cristale de hidroxiapatită şi 1% în ţesuturile moi şi lichidul extracelular. Din cantitatea totală de calciu prezent la nivel scheletic doar aproximativ 1% participă la schimburile cu lichidul extracelular; această cantitate fiind relativ mare (10 g) faţă de cele 900 mg prezente în lichidul extracelular.

Aportul alimentar normal aduce în jur de 200 – 2000 mg de calciu în organism, cu o medie de 1000 mg de calciu/zi (fig. 11); din aceştia aproximativ 300 mg sunt absorbiţi la nivel intestinal. Inafara calciului provenit din

aportul alimentar, în intestin calciul mai provine şi din secreţia biliară şi suc pancreatic astfel încât absorbţia netă a acestui ion este de aproximativ 175 mg/zi. Conţinutul în calciu a lichidului extracelular este de 900 mg; se găseşte în echilibru dinamic cu alte compartimente. Aproximativ 500 mg de calciu se găseşte în compartimentul de depozit al osului şi este utilizat la procesele de remodelare osoasă. 60% din calciul seric participă la procesul de ultrafiltrare glomerulară şi aproximativ 10 mg/zi este filtrat la nivelul glomerulului renal. Absorbţia renală a calciului este extrem de eficientă astfel încât cantităţi reduse de calciu sunt excretate prin urină.

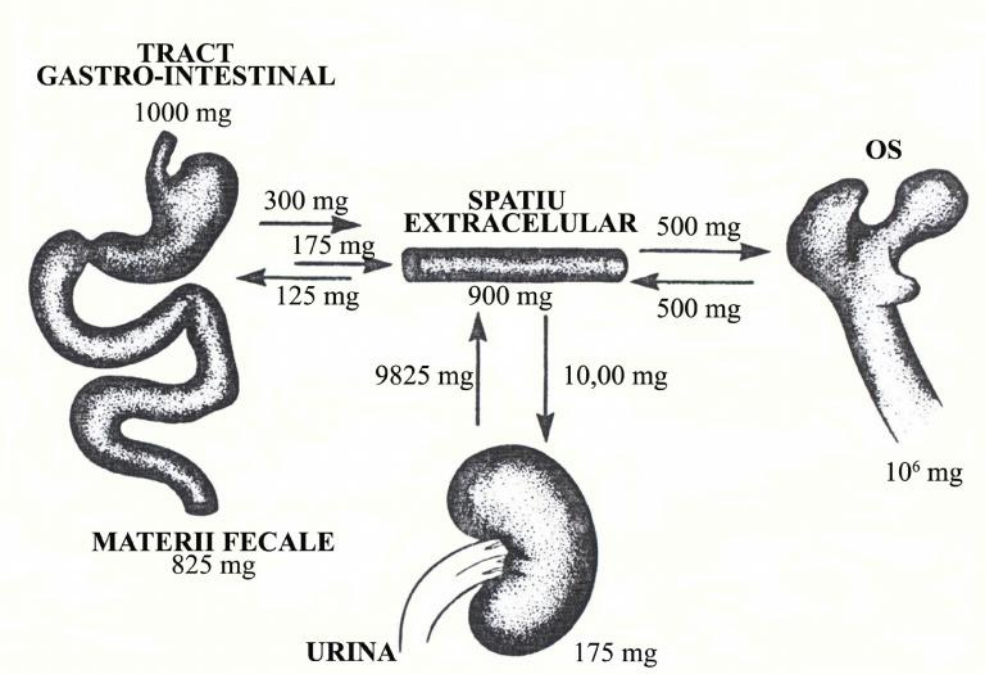

Fig. 11. Metabolismul calciului

Aşa cum se observă în figura de mai sus, balanţa calciului este zero, adică excreţia prin urină şi fecale fiind egală cu cantitatea adusă prin aport alimentar. In ciuda acestor mişcări mari ale calciului între diversele compartimente ale organismului, acesta este menţinut constant în plasmă la o concentraţie de aproximativ 10 mg/dl; 50% din acestă cantitate reprezintă fracţia ionizată, 40% din calciul seric total este legat de proteinele plasmatice (în principal de albumină) şi restul de 10% formează complexe cu diverşi anioni difuzibili. In mod obişnuit se dozează calciul seric total, dar

cunoaşterea concentraţiei albuminei serice şi a pH-ului poate fi necesară pentru estimarea fracţiei ionizate. O valoare scăzută a albuminei serice conduce şi la o scădere a calciului seric total fără a fi însă afectată fracţia ionizată. Modificările de pH afectează fracţia ionizată deoarece calciul este legat de grupările carboxil ale albuminei; acidoza scade legarea calciului de albumină reflectându-se prin creşterea concentraţiei calciului ionizat pe când alcaloza creşte legarea calciului de albumină iar concentraţia plasmatică a calciului ionizat în plasmă scade. Deci, acidoza are rol protector împotriva hipocalcemiei prin ruperea legăturii calciu-albumină şi eliberarea calciului ionic, iar alcaloza (cum este cea din cursul hiperventilaţiei acute, ca de exemplu în atacuri de panică) determină scăderea concentraţiei calciului ionizat printr-o legare mai stabilă de albumină.

Menţinerea constantă a calciului în lichidul extracelular se realizează prin trei mecanisme reglate hormonal: absorbţia calciului la nivelul tractului gastro-intestinal, mobilizarea calciului de la nivel osos şi reabsorbţia tubulară a calciului.

1. Vitamina D

1.1. Structură şi biosinteză

Vitamina D este un hormon steroid clasic care prezintă precursori alimentari şi endogeni. Carenţa acestei vitamine şi expunerea redusă la radiaţiile ultraviolete conduce la apariţia rahitismului. Vitamina D a fost descoperită în 1930 şi de atunci este intens folosită ca supliment alimentar astfel încât rahitismul determinat prin carenţa acesteia este astăzi foarte rar. Vitamina D_3, colecalciferol este formată prin expunerea la radiaţiile ultraviolete a unui precursor prezent la nivelul pielii numit 7-dehidro-colesterol (fig. 12). In urma acestei reacţii rezultă o cantitate adecvată de vitamină D fără a fi necesar un aport alimentar suplimentar. Ergocalciferolul sau vitamina D_2 este un compus format în plante dintr-un precursor numit ergosterol; diferă de vitamina D_3 prin prezenţa unei duble legături între atomii de carbon din poziţiile 22 şi 23 şi o grupare metil la carbonul din poziţia 24. Vitamina D_3 şi D_2 nu se găsesc din abundenţă în alimente (cu excepţia ficatului de peşte) dar expunerea la radiaţiile ultraviolete transformă D_2 în D_3. Atât vitamina D_2 cât şi vitamina D_3 sunt prehormoni şi necesită transformări pentru a deveni active; ambele sunt la fel de active în organismul uman astfel că vom folosi termenul generic de vitamina D. Formarea vitaminei D

din 7-dehidrocolesterol se face prin trecerea printr-un intermediar numit previtamina D. Vitamina D este transportată în plasmă legată de o proteină specifică numită proteina de legare a vitaminei D care prezintă afinitate mai mare decât pentru previtamina D.

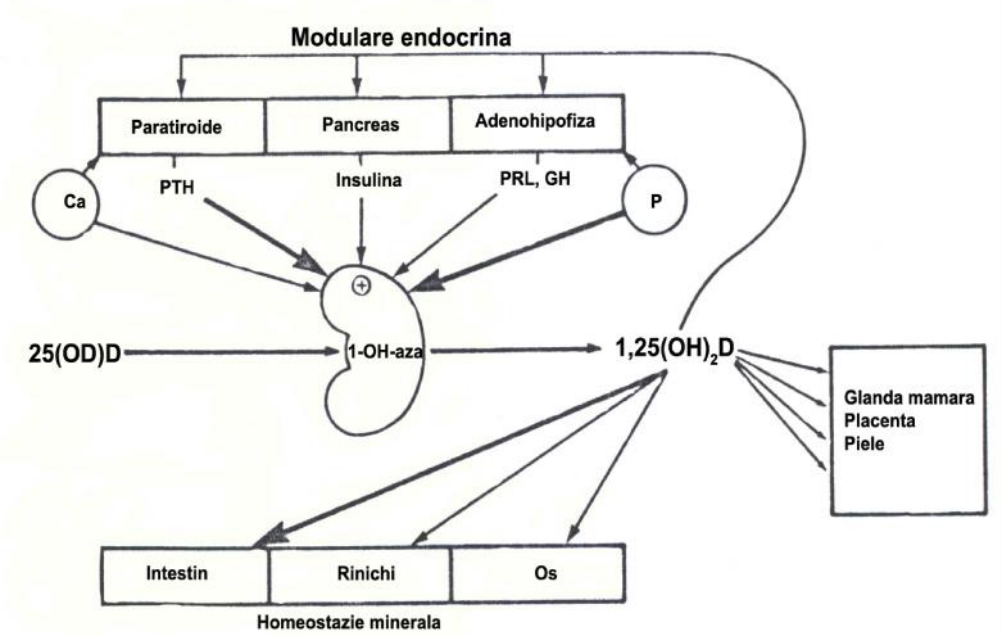

Fig. 12. Funcţia şi reglarea 1,25 $(OH)_2$ D

In acest fel previtamina D rămâne la nivelul pielii şi constituie o formă de depozit a vitaminei D după expunerea la radiaţiile ultraviolete, iar vitamina D este mobilizată din acest sector cu ajutorul proteinei specifice de transport. Proteina de legare a vitaminei D, o α-globulină sintetizată la nivel hepatic, funcţionează ca alte proteine de legare: rezervor de hormon protejat de eliminarea renală. Vitamina D este metabolizată în ficat prin hidroxilare la nivelul carbonului din poziţia 25 conducând la formarea 25-(OH)-D; forma circulantă majoră de vitamină D, cu o concentraţie serică de 25 ng/ml şi cu un timp de înjumătăţire de 15 zile.

Conversia metabolică finală a vitaminei D are loc în rinichi unde se realizează hidroxilarea atomului de carbon din poziţia 1 conducând la forma activă 1,25$(OH)_2$D. Această formă are timpul de înjumătăţire de 15 ore şi o concentraţie plasmatică de 20-50 pg/ml.

1.2. Reglarea formării de $1,25(OH)_2D$

Absorbţia intestinală de calciu este mediată de vitamina D. Când ingestia orală de calciu, fosfat şi vitamina D este scăzută, nivelele serice de calciu şi fosfat scad. Are loc o stimulare a secreţiei de parathormon ca răspuns la concentraţia scăzută a calciului seric şi acţionează pentru a restabili concentraţia normală a calciului ionizat din ser prin stimularea reabsorbţiei osoase şi renale a calciului. De asemenea, PTH creşte excreţia renală de fosfat şi scade concentraţia serică a fosfatului. Aceste semnale (creşterea PTH şi scăderea fosfatului seric) acţionează asupra celulelor tubulare renale pentru a stimula activitatea 1α-hidroxilazei, care conduce la formarea $1,25(OH)_2D$. Această formă activă de vitamină D creşte absorbţia intestinală de calciu şi fosfat; se restabileşte concentraţia plasmatică a calciului şi astfel stimulul hipocalcemic pentru secreţia de PTH este îndepărtat. De asemenea, $1,25(OH)_2D$ însăşi inhibă secreţia de PTH printr-un mecanism clasic de feed-back, inhibând expresia paratiroidiană de PTH la nivel genomic. Aportul alimentar şi expunerea la radiaţiile ultraviolete determină disponibilitatea precursorilor de vitamină D. Absorbţia intestinală a vitaminei D se realizează în principal în ileon şi necesită prezenţa sărurilor biliare.

1.3. Efecte biologice

Intestinul subţire este principala ţintă pentru $1,25(OH)_2D$, dar vitamina D mai intervine şi asupra osului, rinichiului şi sistemului imun. Ca şi alţi hormoni steroizi, vitamina D se leagă cu mare specificitate şi afinitate de un receptor specific determinând modificarea expresiei genice. Efectul evident al vitaminei D este de creştere a absorbţiei intestinale de calciu. In cazul absorbţiei active de calciu intervin şi mecanisme de acţiune rapidă (non-genomice) ale $1,25(OH)_2D$ care, momentan sunt insuficient elucidate.

In condiţiile unui aport normal de calciu de 1000 mg prin alimentaţie, aproximativ 15% se absoarbe prin difuziune pasivă; această cantitate absorbită nu este suficientă pentru a menţine balanţa de calciu chiar dacă aportul ar fi semnificativ mai crescut. Cea mai mare parte a absorbţiei calciului are loc printr-un proces de transport activ reglat prin intermediul vitaminei D (vezi cap. Digestiv). In enterocite concentraţia citoplasmatică a calciului este scăzută (μg) în comparaţie cu concentraţia acestuia în mediul extracelular (mM). Calciul pătrunde în enterocit, este sechestrat la acest nivel şi apoi se deplasează către polul luminal al celulei şi părăseşte celula. Seches-

trarea calciului în enterocit se realizează la nivel mitocondrial, proces dependent de vitamina D. $1,25(OH)_2D$ determină şi activarea fosfatazei alcaline şi a ATP-azei calciu-dependente. Deşi toate aceste mecanisme identificate contribuie la absorbţia intestinală a calciului indusă de vitamina D, nici unul nu este suficient pentru a explica creşterea transportului la nivelul mucoasei şi evenimentele biochimice suplimentare. Vitamina D determină şi absorbţia suplimentară de fosfat prin creşterea proceselor de transport activ de la nivel intestinal. Fosfatul se găseşte în alimente; dieta normală aduce un aport de 1400 mg/zi de fosfat din care se absoarbe o cantitate de 900 mg/zi. Aproximativ 500 mg este excretat prin fecale şi 900 mg prin urină. Balanţa fosfaţilor este pozitivă în cursul creşterii.

Osul este ţinta secundară majoră pentru vitamina D. Mineralizarea osului este un proces complex care implică prezenţa calciului, fosfaţilor şi a unor molecule complexe. Matricea de colagen de la nivelul cartilajului de creştere a oaselor lungi este sintetizată şi secretată de către condrocite. Mineralizarea este iniţiată la nivelul matricei extracelulare, iar saturarea matricei cu minerale face cristalele să crească în dimensiuni. Vasele sanguine invadează matricea cartilaginoasă calcificată şi osul se remodelează căpătând o duritate optimă. Remodelarea osoasă este un proces care se desfăşoară toată viaţa; ea constă în formarea de os nou şi resorbţia lui astfel încât o fracţiune semnificativă de os este înlocuită în fiecare an. Osteoblastele sunt principalele celule responsabile de sinteza de os nou. Aceste celule, care acoperă suprafaţa formatoare de os, produc osteiodul care va fi supus calcificării. Osteoclastele sunt celule multinucleate derivate din macrofage care au rol în resorbţia osoasă. Deficitul de vitamină D se caracterizează prin deficit de mineralizare a osteiodului; prin creşterea absorbţiei intestinale de calciu şi fosfat sub acţiunea vitaminei D are loc un proces de cristalizare la suprafaţa osului. De asemenea, vitamina D creşte activitatea enzimatică a fosfatazei alcaline în celulele osteoblastice.

Vitamina D facilitează reabsorbţia calciului la nivelul tubilor contorţi distali. Inafara intestinului şi osului mai există şi alte ţesuturi care prezintă receptori pentru vitamina D cum ar fi pielea, glanda mamară, placenta, glandele paratiroide, adenohipofiza şi pancreasul; rolul vitaminei D în aceste ţesuturi nu este cunoscut cu precizie. $1,25(OH)_2D$ exercită un rol reglator important la nivelul sistemului imun. In concentraţii fiziologice, vitamina D declanşează diferenţierea precursorilor monocitari în monocite

şi macro-fage; iar în concentraţii mai mari diferenţiază celulele T şi B, inhibă producţia de interleukine 2 şi funcţiile altor efectori.

2. Parathormonul

2.1. Structură şi biosinteză

Parathormonul (PTH) este un peptid cu 84 de aminoacizi sintetizat la nivelul celulelor principale ale glandelor paratiroide. Se descriu 4 glande paratiroide la om, fiecare cântărind aproximativ 40 mg, localizate la fiecare pol al glandei tiroide. La 10% din populaţia normală există glande paratiroide supranumerare şi / sau ectopice, localizate uneori inclusiv în timus sau mediastin. La nivelul celulelor principale ale glandelor paratiroide PTH este sintetizat în parte sub forma unui precursor polipeptidic din care prin scindarea unor aminoacizi rezultă hormonul depozitat în aceste celule la sub forma granulelor de secreţie. După secreţie, PTH este clivat între aminoacizii din poziţia 33 şi 34 rezultând două fragmente; fragmentul cu capăt amino-terminal prezintă activitate biologică importantă, similară cu a moleculei intacte, pe când fragmentul cu capăt carboxi-terminal este inactiv biologic (clearence-ul său este lent şi constituie un marker biologic pentru secreţia de PTH).

2.2. Reglarea sintezei de parathormon şi secreţia

Secreţia şi sinteza de PTH este reglată de concentraţia serică a calciului ionizat, prin intermediul receptorului pentru calciu, exprimat pe suprafaţa celulelor paratiroidiene. Când concentraţia serică a calciului ionizat este sub nivelul fiziologic de 1,3 mM are loc stimularea sintezei de PTH în vederea restabilirii homeostaziei. In plus, când hipocalcemia este prelungită are loc o hipertrofie semnificativă a paratiroidelor ca mecanism com-pensator pentru creşterea capacităţii de biosinteză a glandelor.

Dozarea simultană a calciului seric şi a PTH aduce informaţii asupra mecanismului de feed-back a reglării secreţiei; când hipocalcemia se datorează deficitului de PTH concentraţia acestui hormon în plasmă este scăzută pe când în cazul hipocalcemiei datorate deficitului de vitamină D concentraţia PTH este crescută ca răspuns compensator la stimulul hipocalcemic (fig. 13). Hipercalcemia determinată de o stare malignă sau de intoxicaţia cu vitamină D este însoţită de o concentraţie serică scăzută de PTH. Inafara stimulului fiziologic pentru stimularea secreţiei de PTH reprezentat de con-

centraţia serică a calciului ionizat, sinteza de PTH mai poate fi stimulată şi de agoniştii α-adrenergici. Concentraţia fosfaţilor din plasmă nu afectează sinteza de PTH. Magneziul este necesar pentru sinteza de PTH; hipomagneziemiile severe se însoţesc de alterarea sintezei de PTH.

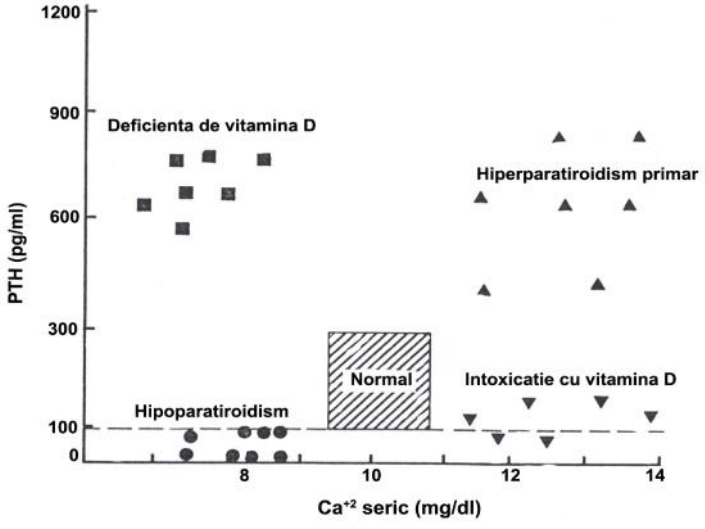

Fig. 13. Concentraţiile simultane de PTH şi calciu la pacienţii cu diverse forme de hipo- şi hipercalcemie însoţite de funcţie renală normală

2.3. Efecte biologice

Efectul major al PTH este de a menţine concentraţia normală a calciului seric ionizat, precum şi a unui echilibru între osteoformare şi osteoliză. Principala ţintă a PTH este osteoblastul, care posedă receptori pentru PTH. In condiţii fiziologice, PTH este secretat pulsatil, cu vârfuri de secreţie care durează puţin. PTH stimulează direct activitatea osteoblastică care e cuplată cu liza osoasă mediată de osteoclaste, dar echilibrul dintre cele două tipuri celulare este păstrat. Administrarea pulsatilă a PTH sau a fragmentului amino-terminal determină creşterea masei ososase prin stimularea activităţii osteoblastice, fiind în prezent utilizată în terapia osteoporozei. PTH secretat continuu şi în exces determină, dimpotrivă, stimularea predominantă a resorbţiei osoase, eliberând masiv calciul în lichidul extracelular şi determinând hipercalcemie; prin predominanţa activităţii osteoclastice, excesul de PTH creşte resorbţia osoasă şi inhibă formarea de os nou. Când secreţia de

PTH este crescută timp îndelungat are loc o pierdere osoasă cu resorbţie periostală, formare de chişti osoşi şi fracturi spontane.

PTH are efect major şi asupra rinichiului determinând creşterea reabsorbţiei calciului la nivelul tubului distal renal şi scăderea reabsobţiei fosfatului la nivelul tubului proximal renal; ambele răspunsuri funcţionează pentru menţinerea normală a calciului ionizat din ser. Reabsorbţia renală a calciului este legată de reabsorbţia renală a sodiului; când aportul alimentar de sodiu este mare, mai mult sodiu scapă resporbţiei la nivelul tubului proximal ajungând în tubul distal. In aceste condiţii mai mult calciu ajunge în tubul distal şi este excretat. Excreţia de calciu la nivel renal depinde atât de cantitatea de calciu care ajunge la tubul distal cât şi de concentraţia de PTH circulant. Reabsorbţia de fosfat care are loc la nivelul tubului proximal este controlată de PTH; acest hormon scade reabsorbţia de fosfat de la nivelul tubului proximal şi astfel are loc creşterea excreţiei urinare de fosfat.

3. Calcitonina

3.1. Structură şi biosinteză

Calcitonina este un polipeptid cu 32 de aminoacizi. Efectele sale biologice majore sunt de a reduce concentraţia serică de calciu şi fosfat. Calcitonina este sintetizată de către celulele parafoliculare C localizate în special în glanda tiroidă şi în număr extrem de redus în timus.

3.2. Reglarea sintezei şi secreţia

Sinteza şi secreţia de calcitonină este controlată de concentraţia calciului ionizat din ser. Când concentraţia calciului seric este de aproximativ 9 mg/dl secreţia de calcitonină creşte în mod liniar. Aşadar stimulul pentru sinteza calcitoninei este opus cu cel pentru secreţia de PTH. Când concentraţia serică a calciului ionizat creşte, sinteza de PTH este oprită, iar sinteza calcitoninei este crescută furnizând astfel semnalul hipocalcemic. Spre deosebire de modificările în sinteza PTH ca răspuns la variaţiile concentraţiei calciului seric care reprezintă ajustarea homeostatică majoră, efectele fiziologice ale calcitoninei asupra calciului seric la om sunt nesemnificative. Această observaţie e întărită de situaţiile patologice însoţite de un nivel crescut (cancerul medular tiroidian) sau scăzut (tiroidectomia totală) de calcitonină, când nivelul seric de calciu e nesemnificativ modificat. Sinteza şi secreţia de calcitonină este stimulată de gastrină, colecisto-

kinină, glucagon şi agonişti β-adrenergici. Calcitonina are specificitate de specie, fiind un reglator calcic important la alte specii (de exemplu la peşti). Calcitonina de somon este mai activă decât cea umană şi este utilizată în clinică pentru scăderea turnoverului osos prin inhibiţie osteoclastică.

3.3. Efecte biologice

Calcitonina reduce resorbţia osoasă prin inhibarea funcţiei osteoclastelor având ca rezultat scăderea concentraţiei atât a calciului cât şi a fosfaţilor din ser. Pentru acţiunile intracelulare ale calcitoninei mesagerul secundar este c-AMP. S-a constatat că după îndepărtarea celulelor C tiroidiene şi apariţia deficitului de calcitonină sau după dezvoltarea carcinomului tiroidian cu celule C (secretor de calcitonină) concentraţia serică de calciu şi fosfat rămân normale. Efectele calcitoninei sunt mult mai marcate când turnoverul osos şi funcţia osteoclastelor este mare cum este în cazul tinerilor sau în boala Paget. Utilizarea terapeutică a calcitoninei de somon în tratamentul bolii Paget poate reduce turnoverul osos accelerat.

4. Alţi reglatori ai metabolismului fosfo-calcic şi osos.

Glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, hormonii sexoizi, hormonul de creştere, o serie de citokine şi prostaglandine au impact semnificativ asupra metabolismului fosfocalcic şi osos. Recent s-a demonstrat existenţa unui factor de creştere fibroblastic (FGF23) secretat de condrocite, având un rol specific în inhibiţia reabsorbţiei de fosfat la nivelul tubului proximal, împreună cu PTH.

Glandele suprarenale

Glandele suprarenale sunt alcătuite din două componente derivate într-un mod embriologic distinct: corticosuprarenala (dispusă extern) are origine mezodermică, iar medulosuprarenala (dispusă intern) are origine neuroectodermică. Atât hormonii steroizi sintetizaţi în zona corticală cât şi catecolaminele sintetizate în zona medulară participă la adaptarea organismului la modificările permanente ale mediului înconjurător. Stressul apare ca răspuns la un semnal primar din mediul extern atunci când se înregistrează un deficit de substrat; va determina atât secreţia de steroizi cât şi de catecolamine. De exemplu, când aportul de apă şi alimente sunt cu mult sub nivelul necesar organismului, cortizolul stimulează gluconeogeneza pentru

producere de glucoză necesară celulei nervoase, aldosteronul stimulează retenţia de sodiu în vederea menţinerii constante a volumului sanguin şi hidratarea celulară iar adrenalina stimulează mobilizarea substanţelor producătoare de energie şi adaptarea neuromusculară şi cardiovasculară. Cu alte cuvinte, hormonii medulosuprarenalieni sunt implicaţi în adaptarea organismului la condiţii variabile ale mediului înconjurător fiind consideraţi reglatori majori ai homeostaziei. Glandele suprarenale sunt glande perechi, situate la polul superior al rinichilor, au formă de piramidă, fiecare cântărind aproximativ 5 g (fig. 14). La adult corticala medulosuprarenaliană, care reprezintă aproximativ 90% din glandă, este alcătuită din trei zone: glomerulară (dispusă extern, subcapsulară), unde se sintetizează aldosteron; mijlocie – fasciculată şi internă – reticulată, unde se sintetizează cortizol şi precursori ai hormonilor androgeni.

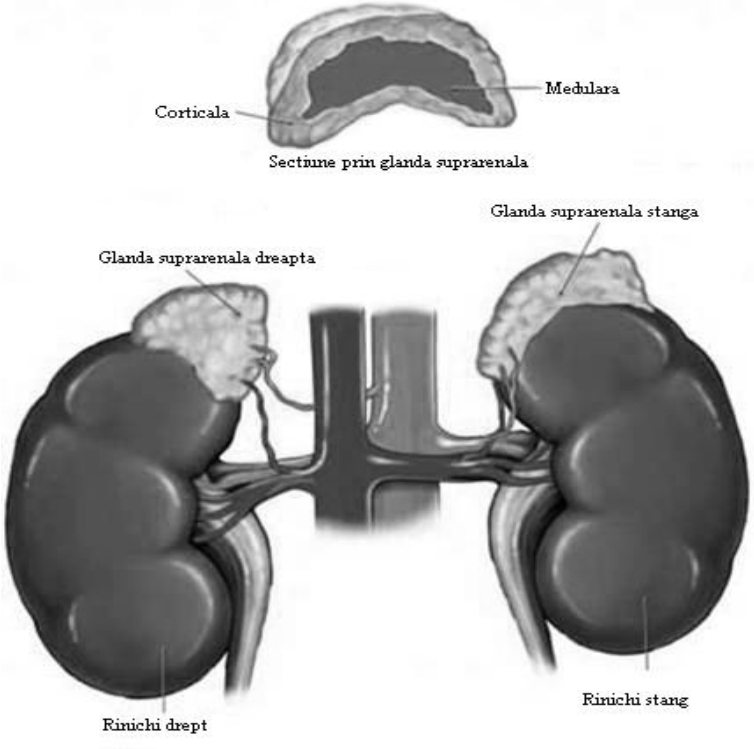

Fig. 14. Glandele suprarenale

1. Corticosuprarenala

1.1. Biosinteza şi metabolismul hormonilor corticosuprarenalieni

Pentru sinteza hormonilor steroizi este utilizat colesterolul circulant

sub formă de LDL-colesterol sau derivat din esteri colesterolici stocaţi sub formă de picături lipidice citoplasmatice la nivelul celulelor corticosuprarenale. In cazul stimulării acute a steroidogenezei, colesterolul provine în principal din depozitele lipidice din citoplasma celulelor corticosuprarenaliene, iar în cazul stimulării prelungite sursa majoră o reprezintă LDL-colesterolul. Colesterolul liber este transportat în mitocondrie unde este metabolizat în pregnenolon şi izocaproaldehidă de către citocromul P-450; limitanta biosintezei de hormoni steroizi este interacţiunea colesterolului liber cu citocromul P-450; ACTH şi stimulii steroidogeni cresc interacţiunea substratului cu enzima şi conduc la sinteza rapidă a hormonilor steroizi.

Transformarea colesterolului (care implică hidroxilări la nivelul atomului de carbon din poziţiile 20 şi 22) şi hidroxilările ulterioare necesită NADPH, oxigen molecular şi enzime specifice citocromului P-450. Pregnenolonul este rapid îndepărtat din mitocondrie şi modificat conducând la trei clase majore de steroizi corticosuprarenalieni (fig. 15).

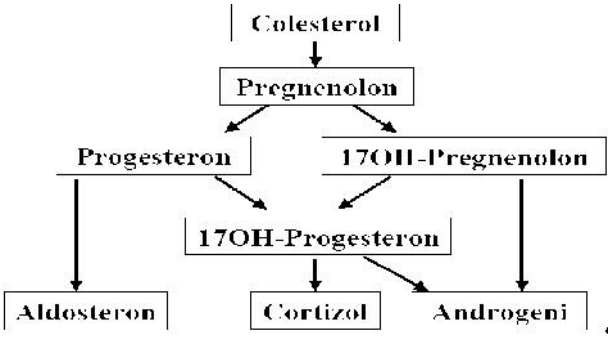

Fig. 15. Sinteza hormonilor corticosuprarenalieni

La nivelul reticulului endoplasmic, pregnenolonul este hidroxilat în poziţia 17 conducând la 17α-OH-pregnenolon sau este transformat în progesteron de către 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza, complex enzimatic de izomeraze care transformă 17α-OH-pregnenolonul în 17α-OH progesteron şi dehidroepiandrosteronul în androstendion. 17α-OH progesteronul este apoi hidroxilat la nivelul atomului de carbon din poziţia 21 conducând la 11-deoxicortizol. 11β-hidroxilarea finală a cortizolului este catalizată la nivel mitocondrial de către 11β-hidroxilaza. Formarea aldosteronului în zona glomerulară pleacă de la progesteron prin hidroxilări la nivelul atomu-

lui de carbon din poziţia 21, 11 şi 18; gruparea hidroxil din poziţia 18 este oxidată conducând la o aldehidă la nivel mitocondrial şi de aici la aldosteron. Dehidroepiandrosteronul (DHEA) şi androstendionul sunt principalii steroizi androgeni produşi de corticosuprarenală; ei au activitate biologică intrinsecă redusă dar devin activi după transformarea la nivelul ţesuturilor periferice în testosteron şi estrogeni.

Producţia zilnică şi concentraţiile plasmatice a produşilor de secreţie principali ai corticosuprarenalei se regăsesc în tabelul de mai jos (tab. 3). Concentraţiile plasmatice variază în funcţie de momentul zilei, sex şi perioada ciclului menstrual pentru unii steroizi. Cortizolul determină rata de producere a tuturor steroizilor corticosuprarenalieni, cu excepţia aldosteronului printr-un mecanism de feed-back ce implică axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. In plasmă, cortizolul circulă legat (> 90%) de o glicoproteină specifică, sintetizată la nivel hepatic, numită corticosteriod-binding protein (CBG). CBG nu influenţează efectele biologice ale cortizolului; el protejează cortizolul de degradare şi eliminare renală constituind şi un rezervor de hormon circulant. CBG poate lega aproximativ 250 ng/ml de cortizol; când producţia de cortizol este crescută iar capacitatea de legare a CBG este depăşită, cortizolul este legat slab de către albumină.

Tab. 3. Produşii de secreţie principali ai corticosuprarenalei

Tipul de hormon	Hormonul	Rata de producere (mg/zi)	Concentraţia plasmatică (ng/ml)
Glucocoticoizi	Cortizol	8-25	40-180
	Corticosteron	1-4	2-4
Mineralocorticoizi	Aldosteron	0,05-0,15	0,15
	Deoxicorticosteron	0,6	0,15
Androgeni	DHEA	7-15	5
	DHEA-S	-	1200
	Androstendion	2-3	1,8

Aldosteronul este slab legat de proteinele plasmatice astfel încât cea mai mare parte din acest hormon este inactivat metabolic la o singură trecere prin ficat. DHEA şi androstendionul sunt şi ei slab legaţi de proteinele plasmatice pe când testosteronul şi estrogenii sunt puternic legaţi de globuline de legare a steroizilor.

Cortizolul are $T_{1/2}$ de aproximativ 90 de minute, pe când aldosteronul (mai slab legat de proteinele plasmatice) are $T_{1/2}$ de 15 minute. Principalul sediu de metabolizare a hormonilor corticosuprarenalieni este ficatul unde are loc conjugarea acestora cu acidul glucuronic şi sulfarea conducând la metaboliţi hidrosolubili uşor de eliminat pe cale renală.

1.2. Reglarea secreţiei hormonilor corticosuprarenalieni

1.2.1. Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian

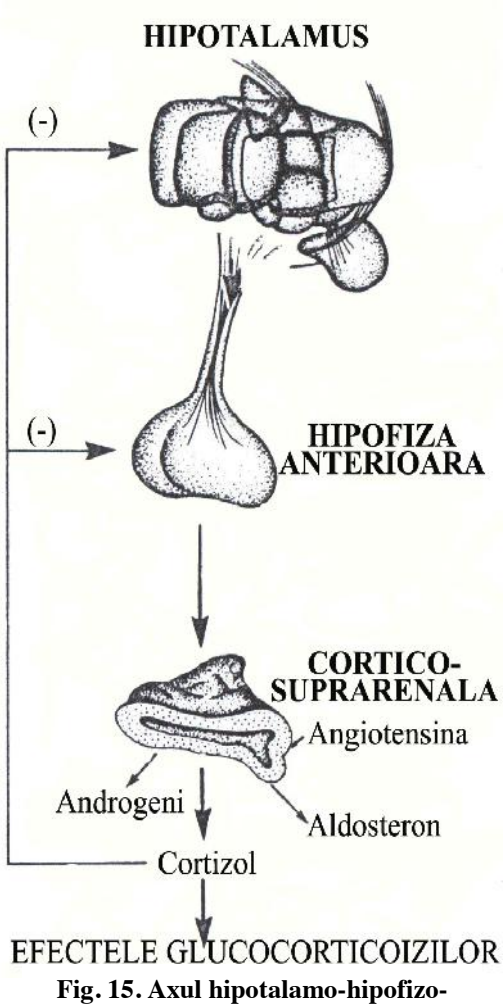

Fig. 15. Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian

Producţia de cortizol şi de sexosteroizi corticosuprarenalieni este controlată de către ACTH – ul secretat de adenohipofiză. Hipotalamusul sintetizează un neuropeptid cu 41 de aminoacizi numit corticotropin – releasing hormon (CRH) cu rol stimulator asupra celulelor adenohipofizare secretoare de ACTH (fig. 15).

Ca răspuns la acţiunea CRH celulele corticotrope ale adenohipofizei sintetizează şi secretă ACTH care se leagă de receptorii cu afinitate crescută din membrana celulelor corticosuprarenaliene stimulând sinteza şi secreţia de cortizol, sexosteroizi şi aldosteron. Numai cortizolul exercită un control de tip feed-back negativ asupra sintezei adenohipofizare de ACTH şi de CRH hipotalamic.

ACTH şi cortizolul sunt secretaţi în episoade explozive de 2 ori mai frecvente dimineaţa decât seara; ritm de secreţie corelat cu ciclul somn-veghe şi aportul alimentar.

1.2.2. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Producţia de aldosteron este reglată pe calea sistemului renină-angiotensină dar, în mai mică măsură, şi pe calea ACTH şi potasiu. Renina, o enzimă produsă la nivelul aparatului juxtaglomerular (fig. 16), scindează gruparea amino-terminală a angiotensinogenului rezultând angiotensina I,

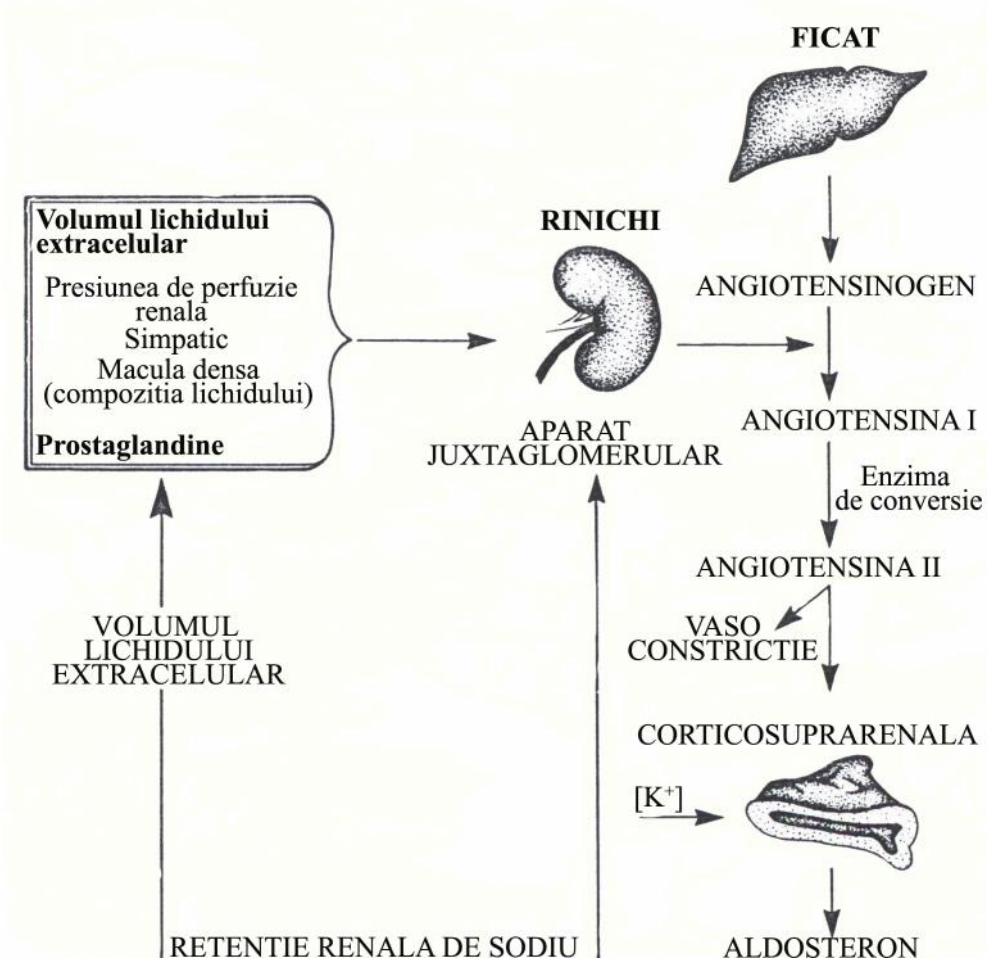

Fig. 16. Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron

care, ulterior este transformată în angiotensină II de către enzima de conversie a angiotensinei. Celulele juxtaglomerulare funcţionează ca baro-receptori sintetizând şi secretând renină ca răspuns la modificări ale presiunii de perfuzie renală: scăderea presiunii de perfuzie stimulează

secreţia de renină iar creşterea presiunii de perfuzie renală inhibă secreţia acesteia. De asemenea, nervii simpatici din teritoriul renal, a căror terminaţii ajung până la nivel juxtaglomerular şi al miocitelor netede vasculare aferente stimulează secreţia de renină pe calea receptorilor β-adrenergici.

Când volumul sanguin este scăzut (deshidratare, hemoragii, etc), presiunea de perfuzie renală este scăzută, având loc a creştere a sintezei şi secreţiei de renină (fig. 16) cu producere de angiotensină II (vezi mai sus), care reprezintă cel mai puternic vasoconstrictor. Angiotensina II nu acţionează numai prin creşterea presiunii sanguine ci determină local şi creşterea filtrării glomerulare. Angiotensina II se leagă specific de receptorii de la nivelul cortexului suprarenalian stimulând sinteza şi secreţia de aldosteron. Acesta acţionează asupra celulelor nefronului distal producând reabsorbţia de sodiu ceea ce are drept consecinţă creşterea volumului intravascular şi extracelular. Când volumul intravascular şi extracelular revin la parametrii normali secreţia de renină este întreruptă.

Potasiul reprezintă un alt reglator al sintezei de aldosteron; creşteri ale

concentraţiei plasmatice de potasiu cresc sinteza de aldosteron şi invers. Deoarece aldosteronul determină reabsorbţia sodiului prin facilitarea secreţiei de potasiu şi de hidrogen se poate spune că acest sistem reglator este unul homeostatic, de menţinere a concentraţiei plasmatice normale a ionului de potasiu. S-au mai identificat şi alţi compuşi care intervin în reglarea sintezei de corticosteroizi cum ar fi: α-lipotropina şi β-melanotropina stimulează preferenţial sinteza de aldosteron; γ-MSH stimulează sinteza de corticosteron.

1.3. Efectele biologice ale glucocorticoizilor

Cortizolul, principalul hormon glucocorticoid din organism, îşi exercită efectele asupra majorităţii organelor cu participare importantă asupra metabolismelor proteic, glucidic şi lipidic. Din punct de vedere fiziologic cortizolul mediază răspunsurile adaptative ale organismului la stress, iar farmacologic cortizolul este utilizat pentru suprimarea răspunsului inflamator. In inaniţie, care este cea mai bine studiată paradigmă, cortizolul menţine în limite fiziologice glicemia prin stimularea gluconeogenezei. In absenţa aportului alimentar aproximativ 75 g din glicogenul stocat la nivel hepatic este suficient pentru a menţine nivelul constant al glicemiei pentru 12-24 ore. De asemenea, proteinele şi lipidele constituie şi ele un substrat

metabolic important pentru menţinerea glucozei la nivel constant; ficatul (fig. 17) este principalul sediu pentru procesele de gluconeogeneză.

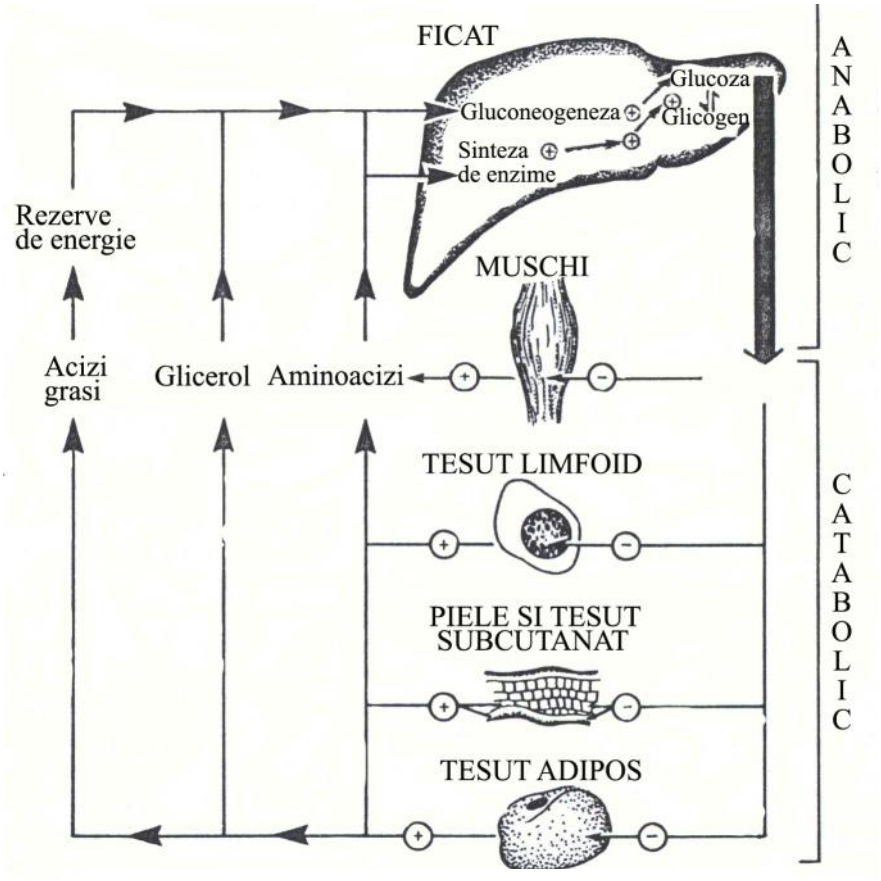

Fig. 17. Efectele biologice ale cortizolului

Cortizolul induce la nivel hepatic sinteza unor enzime implicate în transaminarea aminoacizilor şi gluconeogeneză. La nivelul muşchilor cortizolul inhibă sinteza de proteine şi ruperea proteinelor cu punerea în libertate de aminoacizi, în special alanină, utilizată în special de către ficat. Cortizolul blochează preluarea de glucoză şi aminoacizi în periferie pentru creşteri ulterioare a gluconeogenezei şi a nivelelor de glucoză sanguină. De asemenea, acest hormon glucocorticoid stimulează lipoliza cu punere în libertate de acizi graşi liberi ce constituie un combustibil alternativ prin conversie în corpi cetonici. Principala utilizare clinică a cortizolului şi a glucocorticoizilor sintetici este de a suprima răspunsul inflamator.

Cortizolul inhibă migrarea polimorfonuclearelor neutrofile, a monocitelor-macrofagelor şi a limfocitelor la locul inflamaţiei, inhibă eliberarea de peptide vasoactive, creşterea fibroblastelor şi vindecarea plăgilor. Efectele antiinflamatoare ale cortizolului sunt exercitate prin intermediul unui polipeptid numit macrocortin care inhibă fosfolipaza A_2 cu consecinţe asupra sintezei de prostaglandine şi leucotriene, mediatori importanţi în procesul inflamator. De asemenea, cortizolul determină supresia imunităţii mediată celular, cu efecte importante asupra limfocitelor T şi B; scade numărul limfocitelor circulante, a monocitelor, a eozinofilelor şi bazofilelor şi creşte numărul neutrofilelor circulante prin mobilizarea lor din zonele de depozit. Efectele catabolice ale concentraţiilor crescute de glucocorticoizi sunt evidente la nivel muscular unde se observă o pierdere a masei musculare, la nivelul pielii care devine subţire, asupra osului unde se dezvoltă osteoporoza şi apar fracturi în zonele declive (calcificarea osoasă este afectată prin inhibarea absorbţiei intestinale de calciu). Efectele antiinflamatorii şi imunosupresive se realizează în practica clinică utilizându-se doze mult mai mari decât cele fiziologice de glucocorticoizi; administrarea lor prelungită este însoţită de efecte secundare cum ar fi: hipertensiune arterială, osteoporoză, diabet zaharat, ulceraţii gastrice, infecţii cutanate, fenomene psihice.

Cortizolul interferă cu sinteza de prostaglandine de la nivel gastric necesare pentru menţinerea barierei protectoare normale împotriva acidităţii gastrice. La copil, concentraţiile crescute de cortizol inhibă creşterea şi maturarea scheletului, secreţia redusă a hormonului de creştere şi inhibarea sintezei proteice în majoritatea celulelor. La persoanele supraponderale concentraţia crescută de glucocorticoizi poate contribui la apariţia hiperglicemiei. Cortizolul stimulează apetitul şi secreţia de insulină reactivă la hiperglicemie şi, în consecinţă creşterea în greutate şi depozitarea ţesutului adipos la nivelul feţei, gâtului, abdomenului. Alte efecte ale cortizolului: stimulează sinteza de surfactactant alveolar la nivelul plămânului fetal; a glutamin-sintazei la nivel retinian şi a enzimelor hepatice în ficatul fetal.

1.4. Efectele biologice ale mineralocorticoizilor

Aldosteronul, principalul hormon mineralocorticoid, stimulează reabsorbţia sodiului la nivelul tubilor renali; pentru menţinerea neutralităţii electrice are loc secreţia ionului de potasiu şi de hidrogen sau reabsorbţia

concomitentă a ionului de clor. Când volumul lichidului extracelular este scăzut (vărsături, diaree, hemoragii, etc) are loc activarea sistemului renină-angiotensină cu sinteză crescută de aldosteron care va determina conservarea ionului de sodiu, reţinerea apei şi refacerea volumului extracelular. In insuficienţa corticosuprarenaliană, conservarea ionu-lui de sodiu este deficitară la nivelul tubilor distali astfel încât are loc o pierdere masivă de sodiu prin urină cu apariţia hiponatremiei şi scăderea volumului extracelular. In plus, are loc şi instalarea hiperpotasemiei şi a acidozei. Ca mecanism compensator are loc producţia şi secreţia crescută de hormon antidiuretic pentru a facilita conservarea apei în organism şi hidratarea celulară. Aşadar, hiponatremia consecutivă insuficienţei corticosuprarenaliene se datorează atât pierderii de sodiu cât şi de diluţia acestui ion în lichidele organismului. Când aldosteronul este produs sau administrat în cantităţi excesive are loc o reabsorbţie crescută de sodiu şi este facilitat schimbul potasiu şi hidrogen ceea ce duce la hipopotasemie şi alcaloză. Are loc o creştere a volumului izotonic la 2-4 litri în aproximativ 2-3 zile; ca fenomen compensator are loc o secreţie crescută de hormon natriuretic atrial determinând reducerea reabsorbţiei de sodiu la nivelul tubului proximal. Organismul "scapă" astfel de efectele aldosteronului iar excreţia de sodiu devine egală cu aportul de sodiu cu menţinerea alcalozei hipopotasemică.

Ca şi alţi hormoni steroizi, aldosteronul acţionează prin intermediul uni receptor proteic specific; în tubii colectori renali ionul de sodiu pătrunde pe la nivelul membranei luminale şi părăseşte celula trecând în lichidul interstiţial prin acţiunea ATP-azei Na^+-K^+ care mişcă Na^+ înafara celulei şi K^+ în interiorul său. Aldosteronul induce sinteza a cel puţin patru enzime mitocondriale implicate în generarea de energie necesară funcţionării ATP-azei; creşterea activităţii antiportului de H^+ şi poate creşte secreţia de K^+ în lichidul tubular atât prin creşterea numărului de canale de potasiu cât şi a pompei pentru potasiu. Cortisolul se leagă de receptorul mineralocorticoid cu o afinitate comparabilă cu a aldosteronului, având efecte mineralocorticoide. Totuşi, existenţa unui mecanism de inactivare rapidă a cortisolului la nivelul celulelor tubulare renale prin transformarea sa în cortizon, inactiv pe receptor, face să predomine efectele renale ale aldosteronului.

2. Medulosuprarenala

Medulosuprarenala face parte atât din sistemul nervos vegetativ cât şi

din cel endocrin. Celulele medulosuprarenaliene conţin granule cromafine echivalente neuronilor postganglionari. Medulosuprarenala este inervată de fibre postganglionare colinergice provenite din nervul splahnic. Acetilcolina eliberată din terminaţiile acestor neuroni stimulează celulele medulosuprarenaliene să sintetizeze şi să secrete catecolamine direct în circulaţia sistemică. Adrenalina este principalul produs hormonal al medulosuprarenalei; se mai eliberează şi cantităţi reduse de noradrenalină. Medulosuprarenala conţine o enzimă unică numită feniletanolamin-N-metiltransferaza care transferă o grupare metil pe capătul amino-terminal al noradrenalinei conducând la formarea adrenalinei. Inafară de catecolamine, medulosuprarenala mai produce şi peptide opioide cum ar fi met-enkefalina, leu-enkefalina şi hapto- sau octa-peptide înrudite. In ciuda rolului fiziologic important al medulosuprarenalei aceasta nu este indispensabilă pentru supravieţuire. In urma suprarenalectomiei este esenţială înlocuirea terapeutică a glucocorticoizilor şi mineralocorticoizilor, dar nu şi a catecolaminelor care sunt secretate în cantitate suficientă de sistemul nervos simpatic.

Pancreasul endocrin

Pancreasul uman este un organ plat, lung, dispus în etajul superior al abdomenului şi cântăreşte aproximativ 80 g. Cea mai mare parte a glandei este constituită din celule dispuse sub formă de acini unde are loc sinteza şi secreţia enzimelor digestive care ajung la nivelul duodenului prin ductele pancreatice; aceasta reprezintă funcţia exocrină a pancreasului. Aproximativ 1-2% din greutatea glandei este reprezentată de celule dispuse sub formă de insule – insulele Langerhans; aceste celule nu sunt conectate cu sistemul ductal, ele reprezintă pancreasul endocrin şi secretă produşii de secreţie direct în torentul sanguin. Insulele Langerhans conţin diverse tipuri de celule care diferă între ele ca morfologie, proprietăţi şi funcţii; utilizarea anticorpilor specifici şi a tehnicilor de imunofluorescenţă au permis identificarea a patru tipuri majore de celule: celulele de tip A (α sau α_2) secretă glucagon; celulele B (β) secretă insulină, celulele D (α_1) secretă somatostatin şi celulele F secretă polipeptidul pancreatic. Celulele C şi E au fost identificate numai la anumite specii animale. Aceste patru tipuri de celule nu sunt distribuite aleator în interiorul insulelor Langerhans. Celulele B, tipul celular predominant, reprezintă masa celulară centrală a insulelor Langerhans. Celulele A, cel de-al doilea tip major de celule, sunt dispuse la

periferia masei centrale de celule B. Celulele D se găsesc dispersate printre celulele A şi B, iar celulele F (alături de câteva celule A) se găsesc cu precădere la nivelul insulelor Langerhans din porţiunea inferioară a capului pancreasului unde acestea sunt modificate morfologic şi funcţional.

1. Insulina

1.1. Biosinteza şi secreţia

Biosinteza şi secreţia de insulină se realizează în acelaşi mod ca pentru toţi hormonii polipeptidici. La nivelul reticulului endoplasmic rugos are loc sinteza unui lanţ polipeptidic lung numit preproinsulină. Ruperea acestui lanţ polipeptidic la capătul N-terminal conduce la formarea pro-insulinei care ajunge la nivelul aparatului Golgi unde are loc împachetarea polipeptidului în vezicule ce se vor dispune la nivelul membranei aparatului Golgi. Veziculele secretorii ale celulelor B insulare conţin în principal insulină dar şi cantităţi mici de proinsulină. Veziculele conţin o concentraţie crescută de zinc care formează un complex cu insulina; veziculele fuzionează cu membrana eliberând conţinutul în spaţiul extracelular (exocitoză).

Molecula de proinsulină (fig. 18) este spiralată şi legată prin două punţi disulfidice specifice. La nivelul aparatului Golgi proinsulina suferă un clivaj proteolitic sub acţiunea unor enzime cu grad mare de specificitate; ea acţionează asupra rezidurilor de arginină şi lizină (eliberându-i sub formă de aminoacizi) care se găsesc la fiecare capăt C-terminal al proinsulinei umane.

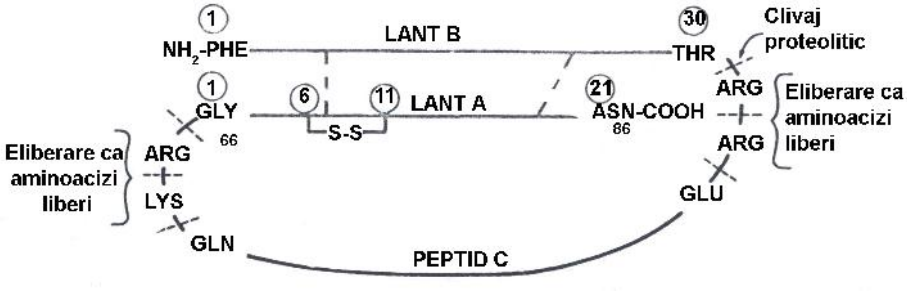

Fig. 18. Structura pro-insulinei şi a insulinei derivată din ea

Este generat astfel, hormonul matur care este alcătuit din două lanţuri polipeptidice legate prin punţi disulfidice. Peptidul C se acumulează în

granulele secretorii împreună cu insulina şi este secretat împreună cu aceasta în plasmă în cantităţi similare. In mod obişnuit, conversia proinsulinei în insulină este aproape completă înainte de exocitoză ; proinsulina se găseşte aproximativ 15% în produsul de secreţie. Insulina umană poate fi produsă în bacterii folosind tehnica ADN recombinant ; produsul final nu diferă din punct de vedere chimic sau biologic de insulina pancreatică umană pură.

S-au descris mai multe variante genetice de insulină umană; de exemplu, legătura dintre peptidul C şi lanţul B rezistent la rupere conduce la hiperinsulinemie cu metabolism glucidic normal deoarece activitatea biologică a celor două contribuie la existenţa unui nivel ridicat de proinsulină. Un alt exemplu, pacientul produce atât insulină normală cât şi insulină în care leucina este înlocuită cu fenilalanină în lanţul B ; activitatea biologică a acestui tip de insulină este foarte scăzut şi, în plus, ea intră în competiţie cu insulina normală pentru legarea de receptorul specific. Pacientul va prezenta diabet şi hiperinsulinemie.

1.2. Dozarea insulinei

Concentraţia insulinei în plasmă este determinată prin metodele RIA (radioimmunoassay) sau ELISA (enzyme linked immunosorbant assay). In metoda RIA, proba este incubată cu o cantitate prestabilită de hormon marcat radioactiv (trasor) pe de o parte şi cu anticorpul respectiv pe de altă parte. Moleculele de hormon neradioactiv din probă intră in competiţie cu moleculele de hormon marcat pentru locurile active ale anticorpului. Concentraţia locurilor active (de legare) fiind fixă şi limitată, creşterile progresive ale numărului de molecule hormonale neradioactive din proba de cercetat vor disloca un număr de molecule de hormon marcat de pe locurile active ale anticorpilor.

In metoda ELISA, insulina este legată într-un “sandwich” între doi anticorpi monoclonali, cel de al doilea anticorp fiind marcat imunoenzimatic. Activitatea enzimatică evaluată printr-o reacţie de culoare e direct proporţională cu concentraţia de insulină. Concentraţia insulinei în plasmă poate fi exprimată în nmolar sau ng/ml, dar cel mai uzual este exprimată ca activitate biologică in vivo (capacitatea insulinei de a scădea nivelul de glucoză din sânge la iepure, valoarea este de 22 U/mg).

1.3. Factori care reglează secreţia de insulină

Factorii care intervin în reglarea secreţiei de insulină sunt reprezentaţi în tabelul 4.

Tab . 4. Factori reglatori ai secreţiei de insulină

Factori	Stimulatori	Inhibitori
Fiziologici	Glucoaza Aminoacizii GIP Corpii cetonici (în inaniţie) Activare parasimpatică Stimulare β- adrenergică	Somatostatin Activare simpatică Stimulare α- adrenergică
Farmacologici şi experimentali	c-AMP Teofilina Sulfonilureea Salicilaţii	α-deoxiglucoza Diazoxid Prostaglandine Difenilhidantoină Aloxan Streptozotocină

După fiecare ingestie de alimente secreţia de insulină creşte, iar concentraţia plasmatică a acesteia reflectă această creştere (100 μU/ml). In cursul nopţii nivelele plasmatice de insulină sunt scăzute ajungând la o valoare de 10 - 20 μU/ml. Rata secreţiei bazale de insulină la om este estimată la 0,5 - 1 U/h, dar datorită secreţiei explozive postprandiale secreţia totală zilnică poate fi de 40 U/zi.

Elementul determinant al sintezei şi secreţiei de insulină îl reprezintă nivelul plasmatic al glucozei. S-au propus două mecanisme majore care explică efectul stimulator direct al glucozei asupra secreţiei de glucoză: teoria receptorului pentru glucoză propune că celulele β insulare exprimă receptori specifici pentru glucoză şi răspund prin creşterea sintezei şi secreţiei de insulină, probabil prin generarea unui mesager secund. A doua ipoteză susţine că unul sau mai mulţi metaboliţi ai glucozei reprezintă un stimul direct al sintezei şi secreţiei de insulină. Răspunsul celulelor insulare la stimularea prin glucoză are loc în două faze. In prima fază are loc un răspuns imediat cu eliberarea de insulină rapidă care atinge un vârf în 1-2 minute şi apoi scade rapid până la nivelele normale în aproximativ 5 minute; reprezintă eliberarea de insulină din granulele secretorii. Cea de-a doua fază se însoţeşte de o rată crescută a secreţiei de insulină pe parcursul unei ore şi reflectă formarea de insulină nouă la nivelul celulelor insulare.

Aminoacizii. Nivelul plasmatic al insulinei creşte după ingestia alimentelor cu conţinut bogat în proteine; acest răspuns se datorează parţial efectului direct al concentraţiei plasmatice crescute de proteine asupra celulelor β-insulare. Ingestia de proteine stimulează secreţia de insulină şi indirect prin intermediul secreţiei de hormoni din tractul gastro-intestinal. Capacitatea diverşilor aminoacizi de a stimula secreţia de insulină variază; leucina, arginina şi lizina stimulează puternic secreţia de insulină, iar valina şi histidina mai slab.

Peptidul gastro-intestinal. Administrarea orală de glucoză determină o secreţie de insulină considerabil mai mare în comparaţie cu administrarea aceleaşi cantităţi de glucoză pe cale intravenoasă la o rată asemănătoare cu nivelele de glucoză plasmatică atinse după ingestia de glucoză. Eficienţa mai mare a dozei orale este determinată de eliberarea unui hormon local numit peptid gastro-intestinal care "susţine" stimulul determinând o eliberare explozivă a insulinei din celulele β-insulare. Acelaşi efect îl au secretina, gastrina, pancreozimina.

Glucagonul şi somatostatinul. Glucagonul stimulează secreţia de insulină, iar somatostatinul o inhibă; nivelele sistemice ale acestor hormoni sunt relevante pentru reglarea secreţiei de insulină. Reglarea paracrină în interiorul insulelor Langerhans este cea mai semnificativă. In figura 19 se observă trei hormoni importanţi secretaţi de celulele insulare care îşi pot influenţa sinteza şi secreţia într-un mod complex şi interactiv.

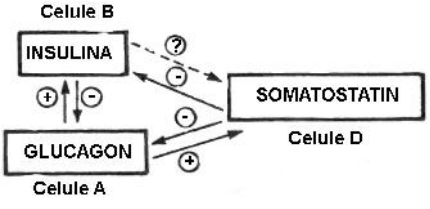

Fig. 19. Schema reglării paracrine a producţiei şi secreţiei de hormoni pancreatici endocrini

Concentraţia locală a hormo-nilor în interiorul insulelor Langer-hans este destul de crescută şi poate exercita un control local foarte eficient. In plus, unele celule insulare prezintă joncţiuni gap prin care are loc un transfer de hormoni de la o celulă la alta. Somatostatinul inhibă atât secreţia de insulină cât şi secreţia de glucagon. Insulina inhibă secreţia de glucagon; creşterea secreţiei de insulină este însoţită de scăderea secreţiei de glucagon. Glucagonul stimulează secreţia atât de somatostatin cât şi de insulină. Stimularea parasimpatică prin nervul vag creşte secreţia de insulină, iar stimularea parasimpatică prin nervul splanhnic inhibă secreţia de insulină. Scăderea

secreţiei de insulină asociată cu stressul (infecţii severe, efort, hipotermie) se datorează unei descărcări simpatice crescute. Sistemul nervos central are rol important în reglarea secreţiei de insulină. Stimularea nucleilor ventromediali ai hipotalamusului inhibă secreţia de insulină, iar lezarea experimentală a acestor nuclei determină hiperinsulinism.

1.4. Efectele biologice ale insulinei

Insulina exercită efecte importante asupra metabolismului glucidic, protidic şi lipidic (tab. 5). Aceste efecte sunt anabolice şi de stocaj. Insulina favorizează sinteza şi depunerea de glicogen la nivel hepatic, sinteza hepatică şi la nivelul ţesutului adipos a acizilor graşi, depunerea, sub formă de trigliceride, a acizilor graşi, preluarea şi încorporarea aminoacizilor în proteine la nivelul muşchilor şi a altor ţesuturi.

Tab. 5. Efectele biologice ale insulinei

A. Asupra metabolismului glucidic
1. Reduce ratei eliberării glucozei din ficat prin:
a. inhibarea glicogenolizei
b. stimularea sintezei de glicogen
c. stimularea preluării de glucoză
d. stimularea glicogenolizei
e. indirect prin inhibarea gluconeogenezei prin inhibarea mobilizării AG din ţesutul adipos
2. Creşte captarea glucozei în ţesuturi insulin-sensibile, în special muşchi şi ţesut adipos
a. direct, prin stimularea transportului de glucoză de-a lungul membranei celulare
b. indirect, prin reducerea nivelelor plasmatice de acizi graşi liberi.
B. Asupra metabolismului lipidic
1. Reduce rata eliberării acizilor graşi liberi din ţesutul adipos
2. Stimulează sinteza de novo a AG şi transformarea AG în trigliceride la nivel hepatic.
C. Asupra metabolismului protidic
1. Stimulează transportul de aminoacizi liberi prin membrană în ficat şi muşchi
2. Stimulează biosinteza proteică şi scăderea eliberării aminoacizilor din muşchi.
D. Asupra transportului ionic
E. Asupra creşterii şi dezvoltării

1.4.1. Interacţiunea insulină – receptor

Efectele metabolice ale insulinei sunt iniţiate prin interacţiunea mole-

culei de insulină cu un receptor de mare specificitate de la nivel membranar. Caracterizarea receptorului pentru insulină prin metode cromatografice arată că acesta este constituit din 4 punţi disulfidice care leagă cele 4 subunităţi: două lanţuri identice α fiecare capabile să lege o moleculă de insulină şi două lanţuri β. Faptul că fiecare receptor poate lega două molecule de insulină se numeşte "cooperare negativă", deoarece ulterior este mult mai dificilă legarea unei alte molecule. Legarea insulinei de receptor induce autofosforilarea receptorului la nivelul rezidului tirozinic. Stimularea transportului de glucoză de către aminoacizi este o consecinţă a modificărilor de configuraţie membranară indusă de interacţiuni cu receptorul membranar. De asemenea, are loc şi generarea de mesageri secundari cu fosforilarea proteinelor citoplasmatice prin acţiunea tirozinkinazei asupra subunităţii β. Ca mulţi alţi receptori, receptorul pentru insulină prezintă fenomenul de downregulation (adică de scădere a expresiei numărului propriilor receptori); dacă nivelele de insulină plasmatică sunt crescute (ore) numărul receptorilor exprimaţi la nivelul membranei celulare scade. Administrarea insulinei în perioada de downregulation va avea un efect mult mai redus decât în perioada de upregulation; fenomenul prin care răspunsul depinde nu numai de doza de hormon administrat ci şi de numărul de receptori exprimaţi are aplicabilitate generală în endocrinologie.

1.4.2. Efectele insulinei asupra metabolismului glucidic

Insulina reduce nivelul plasmatic al glucozei prin stimularea preluării glucozei în ţesuturi şi prin inhibarea producţiei şi eliberării de glucoză de către ficat. Preluarea glucozei de către muşchi şi ţesutul adipos este stimulată direct, prin stimularea fenomenelor de transport prin carrier şi indirect, prin inhibarea eliberării şi reducerii nivelelor de acizi graşi liberi. Acizii graşi liberi plasmatici au tendinţa să inhibe preluarea de glucoză (efect Randle) şi astfel scăderea nivelelor de acizi graşi liberi favorizează preluarea de glucoză. Preluarea şi eliberarea de glucoză de către ficat are loc pe mai multe căi; insulina stimulează sinteza de glicogen prin activarea glicogen-sintazei şi simultan inhibă degradarea glicogenului prin inhibarea activităţii glicogen fosforilazei. Insulina declanşează glicoliza şi inhibă gluconeogeneza. Direct sau indirect, insulina influenţează fiecare din cele patru puncte de control prin reacţii catalizate de diverse enzime: conversia glucozei în glucozo-6-fosfat; fructoza-6-fosfat în fructozo-difosfat şi fosfo-

enolpiruvat în piruvat. Când nivelele de insulină plasmatică sunt scăzute acizii graşi liberi sunt preluaţi de către ficat, gluconeogeneza este stimulată prin acetil-coenzima A provenită din oxidarea acizilor graşi.

1.4.3. Efectele insulinei asupra metabolismului lipidic

Insulina inhibă mobilizarea acizilor graşi de la nivelul ţesutului adipos; stimulează biosinteza de acizi graşi şi încorporarea acestora în trigliceride la nivel hepatic şi la nivelul ţesutului adipos. In plus, prin creşterea activităţii lipoproteinlipazei este favorizată preluarea şi depozitarea trigliceridelor în ţesutul adipos sub formă de VLDL şi chilomicroni.

1.4.4. Efectele insulinei asupra metabolismului proteic

Insulina stimulează direct transportul de aminoacizi prin membrană; stimulează biosinteza de proteine şi sinteza de ADN şi ARN.

1.4.5. Efectele insulinei asupra transportului de ioni

Un efect imediat ale insulinei este hiperpolarizarea membranară; in vivo determină alterarea distribuţiei sodiului şi potasiu între mediul extracelular şi cel intracelular favorizând pătrunderea potasiului în celulă prin acţiune asupra ATP-azei Na^+-K^+ membranare. Tratamentul intensiv cu insulină, fără o înlocuire corespunzătoare de potasiu, conduce la hipo-potasemie. Insulina creşte concentraţia calciului citosolic prin eliberarea acestui ion din formele legate şi/sau prin favorizarea pătrunderii din spaţiul extracelular.

2. Glucagonul

2.1. Sinteză, secreţie şi dozare

Glucagonul circulant este un polipeptid simplu cu 29 de aminoacizi. Este sintetizat de către celulele A insulare sub forma unui pro-hormon cu masă moleculară mult mai mare care apoi este scindat înainte de secreţie. Modalitatea de biosinteză şi de secreţie este similară cu cea a insulinei. Glucagonul este stocat în granulele secretorii care îşi vor descărca conţinutul în urmă stimulării corespunzătoare. Concentraţiile periferice normale de glucagon sunt de ~ 100-150 pg/ml ; secreţia bazală este de 100-150 μg/zi.

2.2. Factori care reglează secreţia de glucagon

Efectele glucozei asupra secreţiei de glucagon sunt reciproce; hipogli-

cemia stimulează secreţia de glucagon iar hiperglicemia o inhibă (tab. 6).

Tab. 6. Factori care influenţează secreţia de glucagon

Stimulează	Inhibă
Aminoacizi	Glucoză
Hormoni peptidici gastro-intestinali	Insulină
Catecolamine (efort)	Acizi graşi liberi
Hormonul de creştere	
Glucocorticoizi	

Insulina este un inhibitor puternic al eliberării de glucagon; ea acţionează în interiorul insulelor Langerhans (control paracrin). Nivelele crescute de glucagon care apar la pacienţii cu deficit de insulină se datorează în principal eliberării celulelor A de sub acţiunea supresivă a insulinei. In plus, hipoglicemia stimulează eliberarea de glucagon prin acţiune directă asupra celulelor A. Secreţia de glucagon, ca şi cea de insulină, este stimulată de aminoacizi; se datorează ca răspuns la acţiunea unor polipeptide gastro-intestinale ca pancreozimina. Diverşi factori care inhibă secreţia de insulină şi/sau antagonizează activităţile ei biologice stimulează secreţia de glucagon: catecolaminele, hormonul de creştere şi gluco-corticoizii. Nivelele de glucagon cresc în cursul efortului, iar nivelele de insulină scad; ambele efecte sunt determinate de eliberarea crescută de catecolamine.

2.3. Efectele biologice ale glucagonului

Glucagonul determină creşterea nivelelor de glucoză plasmatică prin stimularea glicogenolizei hepatice; efect mediat prin stimularea adenilat ciclazei şi activarea protein-kinazei c-AMP-dependente. Glucagonul creşte gluconeogeneza hepatică; acest efect este exercitat în parte prin dezactivarea piruvat kinazei cu creşterea preluării de aminoacizi la nivel hepatic, ceea ce constituie un substrat pentru gluconeogeneză. Glucagonul determină stimularea lipolizei în ţesutul adipos.

3. Somatostatinul

Somatostatinul este un tetradecapeptid descoperit şi caracterizat ca un puternic inhibitor hipotalamic al eliberării hormonului de creştere de la nivelul adenohipofizei. Somatostatinul inhibă şi eliberarea de TSH de la

nivel adenohipofizar şi, în anumite condiţii, inhibă eliberarea de prolactină şi ACTH. La nivel gastro-intestinal, somatostatinul determină secreţia de acid clorhidric şi pepsină, secreţia enzimelor pancreatice, motilitate intestinală şi absorbţie intestinală (inclusiv absorbţia glucozei), secreţia multor hormoni gastro-intestinali (secretină, pancreozimină, VIP, GIP). Somatostatinul se găseşte la nivelul sistemului nervos central şi periferic având rol de neurotransmiţător; rolul său este de a regla funcţia insulelor pancreatice. Somatostatinul probabil nu are efecte directe intrinseci asupra glucagonului şi insulinei. El determină inhibarea absorbţiei intestinale de glucoză şi aceasta poate determina efecte asupra toleranţei pentru glucoză. Efectele sale majore sunt mediate prin inhibarea secreţiei de insulină şi glucagon. De asemenea, somatostatinul exercită un control tonic asupra secreţiei de insulină şi glucagon la nivelul insulelor Langerhans. Glucagonul, acetilcolina, agoniştii β-adrenergici stimulează secreţia de somatostatin iar adrenalina o inhibă.

4. Peptidul pancreatic

Celulele insulare specializate, numite celulele F, secretă un polipeptid cu 36 de aminoacizi numit polipeptidul pancreatic (PP). Concentraţiile plasmatice de PP la om (60-100 pg/ml) sunt comparabile cu cele de glucagon; secreţia este stimulată prin ingestia de alimente bogate în proteine.

Funcţia reproducătoare masculină

Testiculul este gonada masculină, sursa de gameţi masculini, spermatozoizii. Testiculul produce testosteron, principalul hormon sexual masculin.

1. Principalii hormoni sexuali masculini

Principalii hormoni sexuali masculini sunt reprezentaţi de testosteron, dihidrotestosteron şi androstendiol; dintre toţi cel mai important este testosteronul ceilalţi rezultând din acesta în urma unor reacţii biochimice.

Sinteza hormonilor sexuali masculini

Sinteza sexo-steroizilor masculini porneşte de la colesterol (fig. 20). Din testosteron mai iau naştere încă doi hormoni androgeni (dihidrotestosteron şi androstendiol) ca urmare a reacţiilor de reducere ce au loc la nivelul ţesuturilor periferice şi trei estrogeni (estradiol, estronă şi estriol), pro-

duşi în cantităţi semnificative la bărbat; provin în cea mai mare parte din testosteronul circulant şi androstendiol printr-un proces de aromatizare care are loc la nivelul ţesutului adipos şi al ficatului. Sinteza şi eliberarea testosteronului la nivelul celulelor Leydig este pulsatilă în decursul unei zile înregistrându-se o eliberare mai pronunţată la orele 8:00 decât la orele 20:00.

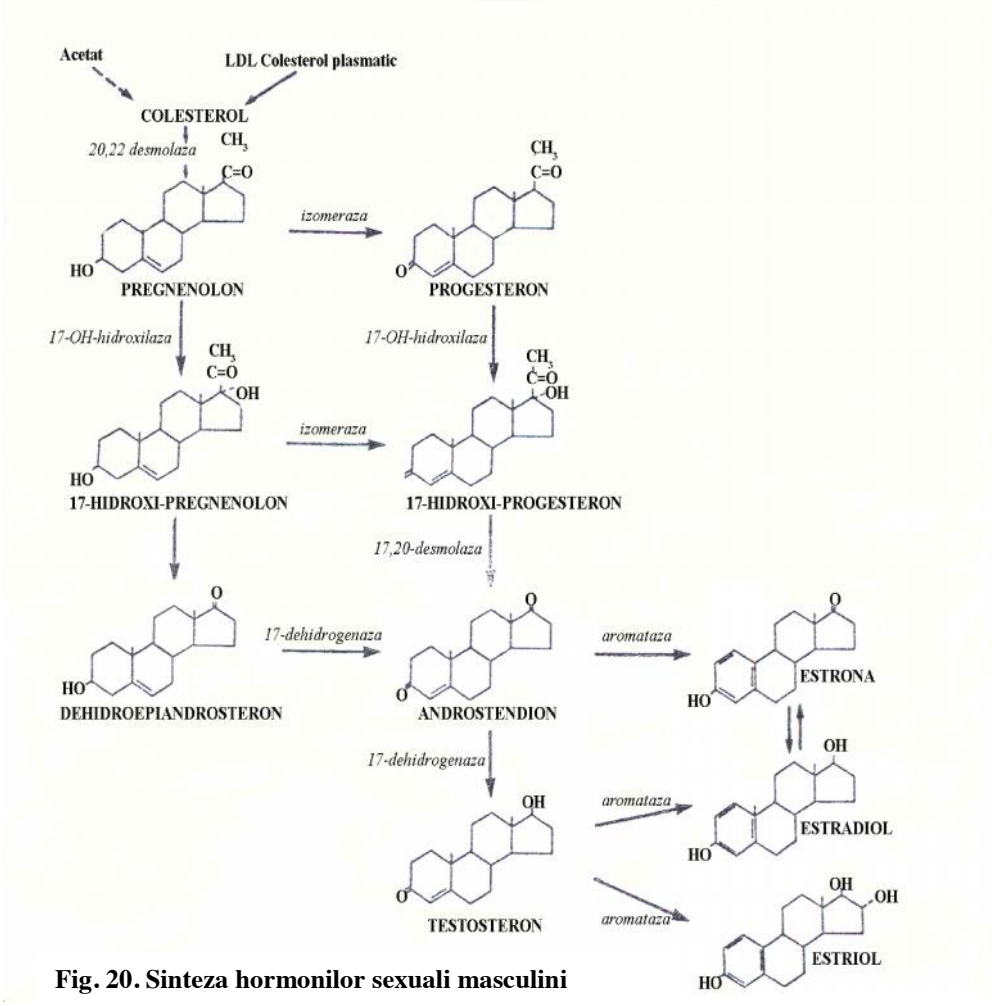

Fig. 20. Sinteza hormonilor sexuali masculini

Transport plasmatic

Cea mai mare parte din testosteronul circulant (aproximativ 65%) este legat de o proteină specifică, sintetizată în ficat, care leagă steroizii sexuali numită *sexual steroid binding protein (SSBP)*. Aproximativ 33% din testosteronul circulant este legat de albumină şi alte proteine şi 1-2% este

transportat liber în plasmă. Fracţiunile legate de SSBP şi de albumină reprezintă adevărate rezervoare circulante de hormon.

Metabolism

O cantitate foarte mică (1%) din producţia zilnică de testosteron este excretată prin urină sub formă de glucuronid; cea mai mare parte este metabolizată până la stadiul de ketosteroizi care, la rândul lor, vor fi excretaţi prin urină (fig. 21). In mod obişnuit, numai 30% din ketosteroizii urinari (androsteron, etiocolanolon) provin din metabolizarea testosteronului, restul provin din metabolizarea precursorilor androgeni adrenali.

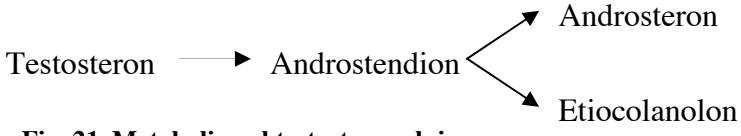

Fig. 21. Metabolismul testosteronului

Efectele testosteronului

La modul general, efectele testosteronului se împart în două categorii: cele care aparţin funcţiei reproducătoare şi caracterelor sexuale secundare şi cele legate de stimularea creşterii tisulare şi maturării celulare. Testosteronul difuzează liber prin membrana celulară; în majoritatea celulelor este redus la dihidrotestosteron (DHT), o reacţie care are loc în prezenţa hidroxi-steroid-dehidrogenazei microsomale. Hormonul ajunge la nucleu, unde interacţionează cu ADN cromosomial şi cu proteinele nucleare; rezultatul fiind o stimulare marcată a ARN polimerazei şi sinteză de proteine. La nivelul ţesuturilor ţintă (prostata şi veziculele seminale), androgenii vor determina hipertrofia şi hiperplazia celulelor epiteliale, a componentelor stromale şi a vaselor sanguine. DHT determină la făt diferenţierea tuberculului genital şi sinusului uro-genital în penis, scrot, uretră peniană şi prostată. La pubertate determină creşterea scrotului şi prostatei şi stimulează secreţia prostatică. De asemenea, stimulează creşterea foliculului pilos şi dispoziţia părului specific masculină (dispunerea pubiană, pe torace, dispunerea în regiunea temporală şi ulterior, apariţia cheliei).

Testosteronul stimulează diferenţierea canalelor wolfiene în epididim, vas deferent şi vezicule seminale. La pubertate, testosteronul împreună cu DHT, determină creşterea penisului şi a veziculelor seminale. De asemenea

produce lărgirea laringelui şi îngroşarea corzilor vocale având ca rezultat vocea groasă şi joasă; determină închiderea nucleilor de creştere epifizară, produce creşterea masei musculare la băieţi. Testosteronul este hormonul cel mai important în iniţierea şi menţinerea spermatogenezei. Alte efecte ale testosteronului: iniţierea libidoului şi capacitatea unei erecţii complete; inhibă creşterea glandelor mamare; stimulează hematopoieza şi menţine numărul normal de eritrocite; stimulează reabsorbţia normală de sodiu; stimulează comportamentul agresiv.

2. Spermatogeneza

Testicului reprezintă sursa de gameţi masculini, spermatozoizii. Spermatogeneza are loc în tubii seminiferi, iar testosteronul este secretat de celulele specializate situate în interstiţiul dintre tubii seminiferi numite celule interstiţiale Leydig. In cursul ultimelor luni de dezvoltare intrauterină, testiculele coboară prin canalul inghinal astfel că, la naştere, ele se găsesc în scrot. Ca şi alte aspecte ale dezvoltării sexuale masculine, această migrare este stimulată de către testosteronul fetal.

Spermatogeneza normală presupune o temperatură cu 2-3^{o}C mai redusă decât cea a organismului (temperatura de la nivelul scrotului), iar dacă testiculele nu au coborât în scrot atunci spermatogeneza nu se desfăşoară corespunzător. Temperatura testiculară poate fi influenţată prin intermediul muşchiului cremasterian (din jurul cordonului spermatic) şi a muşchiului dartos (din peretele scrotului); când temperatura mediului este scăzută aceşti muşchi se contractă, ridică testiculele şi scrotul către corp şi astfel se conservă căldura. Spermatozoizii maturi sexual, mobili plutesc în epididim, structură care se găseşte la polul posterior al testicului. Ei se mişcă prin vasul deferent, un tub cu structură musculară cu rol de rezervor pentru spermatozoizi. La capătul său distal, vasul deferent se uneşte cu un canal ce vine de la veziculele seminale, formând canalul ejaculator. Acesta trece prin prostată, situată la baza vezicii urinare, unde se mai deschid şi canale provenite de la prostată şi se deschide, în final, în uretră (fig. 22). Spermatogeneza, producţia normală de spermatozoizi, este un proces continuu pe tot parcursul vieţii începând de la pubertate. Spermatogeneza presupune prezenţa sperma-togoniilor care se găsesc la periferia tubilor seminiferi. Acestea suferă mai întâi o diviziune mitotică, rezultând spermatocitele de grad I.

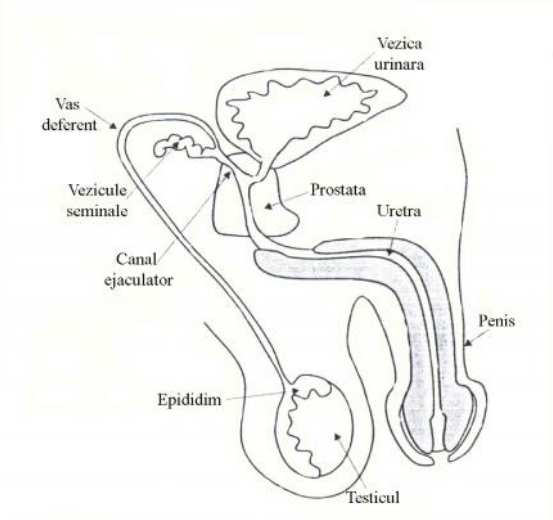

Fig. 22. Tractul reproducător masculin

Spermatocitele primare (celule diploide ce conţin 23 de cromozomi pereche) suferă o prima diviziune meiotică din care rezultă 2 spermatocite de gradul II, fiecare conţinând jumătate din numărul de cromozomi (celule haploide cu 22 cromosomi autosomali şi un cromosom sexual). Ulterior cromozomii se replică (a doua diviziune meiotică), rezultând patru celule haploide numite spermatide. Spermatidele nu suferă proces de diviziune, ci doar de maturare, din care rezultă spermatozoizii (spermiogeneza, fig. 23).

Intre dezvoltarea spermatozoizilor şi celulele care tapetează tubii seminiferi (celule Sertoli) există o strânsă corelaţie. Celulele Sertoli au următoarele roluri: asigură nutriţia spermatozoizilor; fagocitează spermatozoizii neviabili sau afectaţi; protejează spermatozoizii de substanţele toxice din sânge, constituind o bariera sânge – testicul; formează lichidul seminal unde plutesc spermatozoizii maturi.

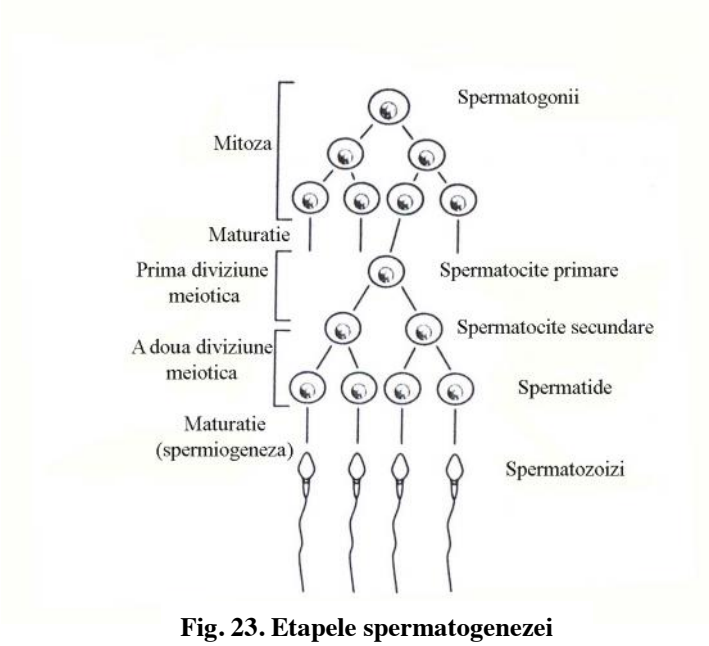

Fig. 23. Etapele spermatogenezei

Reglarea spermatogenezei

Hipotalamusul eliberează fac-torul eliberator al gonado-tropilor (GnRH) pe parcursul unei zile (în mod exploziv) determinând menţinerea se-creţiei de gonadotropine (FSH şi LH) de către hipofiza anterioară. FSH controlează spermatogeneza prin sti-mularea activităţii celulelor Sertoli (fig. 24), iar acestea din urmă printr-un mecanism de feed-back negativ influenţează activitatea adeno-hipofizei prin secreţia hormonului inhibină (determină producţia de spermă). Această buclă de feed-back este considerată ca o primă ţintă privind dezvoltarea contracepţiei masculine. Creşterea nivelului de inhibină reduce producţia de gameţi fără a interfera cu producţia de testosteron (caracteristicile sexuale secundare sunt păstrate şi libidoul este intact). Această metodă de contracepţie masculină nu este utilizată deoarece inhibina (o proteină) este inactivată în cazul administrării pe cale orală.

3. Dezvoltarea sexuală

In cursul vieţii, dezvoltarea sexuală are loc în două etape: dezvoltarea organelor sexuale în timpul vieţii fetale şi declanşarea funcţiei reproducătoare la pubertate.

3.1. Determinarea sexului in utero

Când se discută despre sexul unui individ trebuie să se precizeze cu exactitate dacă este vorba de sexul genetic sau cromosomial, de sexul gonadal sau de cel genital. In mod normal, gena pentru masculinitate (gena SRY) este purtată pe cromosomul Y, pe braţul său scurt, învecinată cu regiunea pseudoautosomală a acestui cromozom; aşadar, embrionul cu perechea de cromosomi sexuali XY este de sex masculin (sexul genetic). Primul efect al acestei gene este de a determina ca gonadele primitive să formeze glanda sexuală masculină (testiculul) încă din viaţa intrauterină (sexul gona-

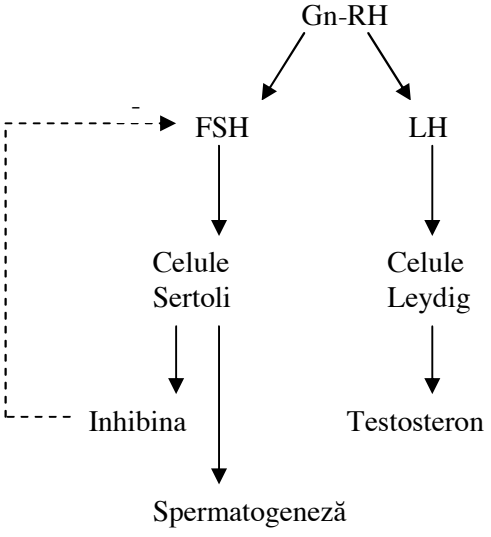

Fig. 24. Controlul funcţiei testiculare.

dal). Testiculul va secreta testosteron şi astfel va avea loc dezvoltarea celor-lalte organe sexuale masculine interne şi externe. De asemenea, testiculul va secreta şi hormoni inhibitori (hormonul antimullerian) care va bloca formarea organelor sexuale feminine din canalul mullerian embrionar. In absenţa genei de masculinitate de pe cromozomul Y (sexul genetic feminin în cazul unei perechi de cromozomi sexuali XX), gonadele primare se vor dezvolta spontan către formarea de structuri sexuale feminine, determinând embrionului sexul gonadal feminin. Lipsa genei SRY de pe cromozomul Y va determina un sex gonadic feminin, chiar dacă sexul genetic e masculin.

3.2. Pubertatea

Pubertatea reprezintă momentul când începe maturarea sexuală. Acest proces se desfăşoară diferit la cele două sexe. Hipotalamusul iniţiază modificări care conduc la maturitate sexuală prin eliberarea de GnRH (*gonadotropin releasing hormon*). GnRH determină la nivelul hipofizei anterioare eliberarea de gonadotropine cum ar fi: hormonul luteinizant (LH) şi hormonul foliculo-stimulant (FSH) (tab.7). Efectul combinat al celor doi hormoni gonadotropi este de a stimula gametogeneza, maturarea gonadelor şi de a iniţia secreţia de steroizi sexuali care, la rândul lor, vor iniţia modificări sexuale specifice privind creşterea organismului şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare la pubertate (tab. 8). La femei, eliberarea de gonadotropine are loc ciclic, pe când la bărbat eliberarea este relativ constantă pe parcursul a mai multor zile.

Tab. 7. Efectele gonadotropinelor

	La bărbaţi	**La femei**
FSH	Stimulează spermatogeneza prin acţiune asupra celulelor Sertoli	Stimulează maturarea foliculului; este necesar ca foliculul să progreseze către un stadiu superior şi să înceapă să secrete estradiol
LH	Creşte secreţia de testosteron prin acţiune asupra celulelor Leydig	Determină maturarea foliculului de Graaf şi transformarea în corpul galben

Pubertatea masculină

Pubertatea masculină începe în jurul vârstei de 10 -11 ani, atunci când are loc şi secreţia hipotalamică de GnRH, şi se definitivează în jurul vârstei

de 15 -17 ani. Această perioadă se caracterizează prin dezvoltarea totală a funcţiei reproducătoare masculine, dezvoltarea celulelor Leydig şi creşterea concentraţiei plasmatice (până la valori similare cu cele de la adult) a hormonilor androgeni, dintre care cel mai important este testosteronul. Secundar activării funcţiei testiculare are loc şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare. Primul şi cel mai important semn de apariţie a pubertăţii la băieţi este creşterea testiculelor, fenomen precedat de creşteri plasmatice ale FSH. De asemenea, are loc şi dezvoltarea celulelor Leydig şi o secreţie importantă de testosteron care este stimulată de creşterea nivelelor plasmatice de LH.

Tab. 8. Sistemul reproducător masculin şi feminin

	Masculin	**Feminin**
Gonade	Testicule	Ovare
Steroizi gonadali	Testosteron	Estrogen, progesteron
Structuri accesorii	Penis, scrot, sistem ductal (ducte eferente, epididim, vase deferente, canal ejaculator, uretră peniană), glande (prostată, vezicule seminale, glande Cowper)	Trompe uterine, uter, vagin, labii mari şi mici, clitoris
Caractere sexuale secundare	Dispoziţie masculină a părului pubian şi facial, laringe larg (voce groasă), masă musculară bine reprezentată, hematocrit crecut.	Dispoziţie feminină a părului pubian, masă grăsoasă subcutanată bine reprezentată.

In jurul vârstei de 12 ani are loc o creştere marcată a concentraţiei plasmatice de testosteron însoţită de creşterea în înălţime, apariţia părului pubian şi creşterea penisului. La aproximativ 1 din 3 cazuri se înregistrează o creştere tranzitorie a sânilor băieţilor puberi, fenomen care se datorează producţiei crescute de estradiol, secundar stimulării testiculelor prin LH. Ulterior, când nivelele de testosteron ating pe cele de la adult are loc regresia sânilor; într-un procentaj mic ginecomastia (creşterea glandei mamare la băieţi) persistă şi necesită tratament. In jurul vârstei de 16 -17 ani, când concentraţia plasmatică de testosteron este similară cu cea de la adult, are loc închiderea nucleilor de creştere epifizară a oaselor lungi. Oprirea creşterii are loc prin aromatizarea testosteronului în estrogeni la nivelul cartilagiilor de creştere, care au mai apoi un rol direct în osificare şi oprirea creş-

terii. Rarii bărbaţi cu defect de aromatază cresc nemăsurat, atingând talii impresionante.

3.3. Modificări a funcţiei testiculare în funcţie de vârstă

Nivelele de testosteron cresc după pubertate şi se stabilizează la nivele maxime în jurul vârstei de 20 de ani apoi nivelele rămân relativ constante până în jurul vârstei de 40 de ani, când descreşterea devine aparentă. Această scădere a secreţiei de testosteron este extrem de variabilă de la un individ la altul. In general scade mai curând fracţia liberă (nelegată de proteina de transport) sau biodisponibilă a testosteronului. Scăderea este insidioasă şi nu brutală, ca în cazul scăderii estrogenilor din menopauză, de aceea acest fenomen nu mai este denumit andropauză prin analogie cu menopauza, ci PADAM ("partial androgen deficiency of the aging male", deficit androgenic parţial al bărbatului care înaintează în vârstă). Concomitent cu scăderea secreţiei de testosteron are loc şi scăderea nivelelor plasmatice de gonadotropine. Hipotalamusul bărbatului în vârstă este capabil să elibereze GnRH şi hipofiza sa anterioară să secrete FSH şi LH, dar testiculele sunt afectate de vârstă. Nivelele mai scăzute de testosteron sunt totuşi adecvate pentru a menţine spermatogeneza pe tot parcursul vieţii, funcţia structurilor accesorii şi a interesului sexual.

Funcţia reproducătoare feminină

Gonadele feminine sunt reprezentate de ovare care produc ovule şi care secretă hormonii sexuali feminini reprezentaţi de estrogeni şi progesteron. Ovarele sunt în apropierea fimbriilor trompelor uterine care au rolul de a ghida ovulul către trompa uterină. Trompele uterine comunică cu uterul care se deschide în vagin prin intermediul canalului cervical (fig. 24). Hormonii sexuali feminini sunt reprezentaţi de estrogeni, produşi de celulele foliculare şi de progesteron, secretat de corpul galben.1. Biosinteza hormonilor sexuali feminini

1. Biosinteza hormonilor sexuali feminini

Hormonii sexuali feminini ca şi cei masculini au o cale comună de biosinteză plecând de la colesterol (vezi fig. 22). Hormonii estrogeni sunt reprezentaţi de beta-estradiol, estronă şi estriol. In timpul sarcinii estrogenii sunt secretaţi de către placentă, iar înafara sarcinii de către ovare. Proprietăţile estrogenice ale beta-estradiolului sunt mult mai intense decât

ale estriolului, putându-l considera principalul hormon estrogenic din organism. Cea mai mare parte din estronă provine din estradiol sub acţiunea 17-hidroxi steroid dehidrogenazei. La menopauză acest estrogen se găseşte în concentraţia cea mai mare în plasmă. Progesteronul este secretat, înafara sarcinii, de către corpul galben, în cea de-a doua parte a ciclului ovarian, iar în timpul sarcinii este secretat de corpul galben şi ulterior, de către placentă.

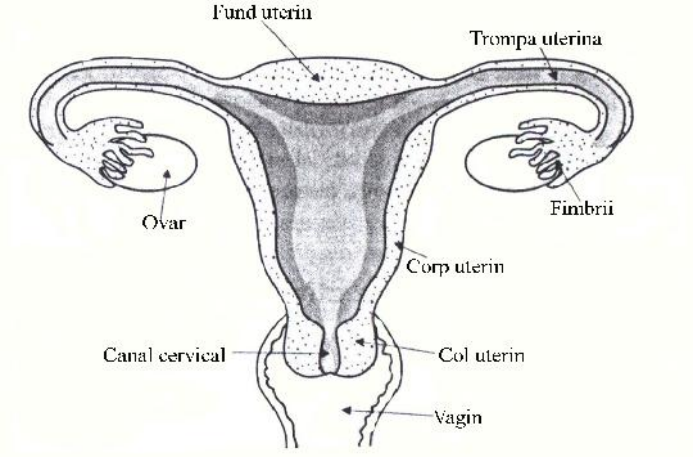

Fig. 24. Anatomia tractului reproducător feminin

2. Transport plasmatic

Estradiolul şi estrona sunt transportaţi în plasmă legate de SSBP, iar o fracţiune extrem de redusă este legată slab de albumină. Progesteronul circulă în plasmă legat de *cortisol-binding protein*, dar acestă legare este limitată de concentraţia crescută de cortisol în plasmă. De asemenea, o concentraţie redusă se leagă de albumină.

3. Metabolism

Metabolizarea estrogenilor are loc la nivel hepatic unde, prin conjugare, o parte din ei sunt transformaţi în glucuronizi şi sulfaţi care vor fi secretaţi prin bilă şi urină. Restul de estrogeni activi sunt transformaţi în ficat în estriol inactiv. O cale suplimentară de metabolizare a estrogenilor implică formarea catecol-estrogenilor, compuşi cu o structură asemănătoare cu neurotransmiţătorii catecolaminici (noradrenalina, dopamina). Rolul lor în organism nu este similar cu cel al estrogenilor ci dimpotrivă, ei se leagă de receptorii estrogenici şi determină, printr-un mecanism de feed-back

negativ, creşterea secreţiei de Gn-RH. Metabolizarea progesteronului are loc tot la nivel hepatic cu producerea de pregnandiol ce va fi eliminat prin urină.

4. Acţiunile hormonilor sexuali feminini

Secreţia ciclică de estrogeni şi progesteron are efecte asupra uterului, trompelor uterine, vaginului, glandelor mamare etc.

4.1. Estrogenii

Uterul este un organ cavitar, musculos, tapetat cu celule stromale şi mucus care constituie endometrul. Rolul lui este să adăpostească şi să hrănească produsul de concepţie aflat în continuă dezvoltare. Estradiolul determină creşterea grosimii endometrului (de la 1-2 mm imediat după menstruaţie la 8-10 mm înaintea ovulaţiei). De asemenea, estradiolul mai determină şi dezvoltarea uterină. Trompele uterine sunt sediul fertilizării normale. Estradiolul determină dezvoltarea trompelor uterine, intensificarea motilităţii cililor, creşterea numărului de celule epiteliale secretoare. De asemenea, estradiolul stimulează producerea secreţiilor tubare, fluide, prin care spermatozoizii să se deplaseze eficient în amonte (împotriva mişcării cililor) precum şi o îmbogăţire a vascularizaţiei fimbriilor.

Estradiolul stimulează proliferarea celulelor epiteliale vaginale şi transformarea la pubertate a epiteliului cuboidal în epiteliu stratificat care este mai rezistent la traumatisme. Estrogenii determină creşterea în volum a sânilor, prin creşterea ţesutului adipos, dând forma feminină a sânilor, lărgirea areolei mamare, dezvoltarea sistemului canalicular şi stromal. In timpul fiecărui ciclu menstrual au loc proliferări ale lobulilor în paralel cu creşterea concentraţiei plasmatice de estradiol ceea ce explică creşterea în volum a sânilor.

La nivelul osului, estrogenii determină închiderea precoce a nucleilor de creştere epifizară. Acest efect, împreună cu declanşarea mai rapidă a pubertăţii la fete decât la băieţi, au ca rezultat statura mai mică a femeilor decât a bărbaţilor. In perioada pubertară, estrogenii stimulează proliferarea condrocitară şi creşterea rapidă în înălţime până la închiderea cartilagiilor de creştere. La menopauză, scăderea importantă a concentraţiei plasmatice de estrogeni determină reducerea activităţii osteablastelor, amplificarea activităţii osteoclastice şi depunerea de calciu cu accelerarea distrucţiei matricei colagenice osoase fără formare de os nou, eliberarea excesivă a resurselor de

calciu din oase şi apariţia osteoporozei, cu tendinţă la fracturi chiar în cazul unor traumatisme minime.

La nivel renal, estradiolul determină reabsorbţia de sodiu si apă ceea ce explică retenţia hidrică ciclică la unele femei. La nivel hepatic, estradiolul determină sinteza crescută a unor proteine circulante: tiroxin-binding globulin (TBG), cortisol-binding globulin, SSBP; renină, angio-tensinogen. La nivelul ţesutului adipos, estrogenii determină dezvoltarea masei adipoase de aproximativ 2 ori mai mare decât la bărbat şi dispunerea sa specifică (pe solduri, abdomen). De asemenea, estrogenii determină şi lărgirea pelvisului.

4.2. Progesteronul

Acest hormon are efecte asupra endometrului uterin, în cea de-a doua jumătate a ciclului sexual feminin, şi asupra glandei mamare inhibând secreţia lactată. Progesteronul este un hormon pro-sarcină. De asemenea, progesteronul induce natriureză (creşte secreţia de sodiu şi apă) deoarece el este un antagonist al aldosteronului (se leagă pe acelaşi receptor fără să-l activeze). Progesteronul determină creşterea temperaturii corpului cu 0,5^{o}C în faza luteală a ciclului utero-ovarian lunar. Mai mult, creşte apetitul, tendinţa la somnolenţă, sensibilitate crescută a centrilor respiratori la stimularea cu bioxid de carbon.

5. Ovogeneza

In viaţa embrionară (a 5-a, a 6-a săptămână de gestaţie), celulele germinale primordiale migrează din sacul amniotic către creasta genitală. Aici, ele produc ovogonii printr-un proces de diviziune mitotică până în săptămâna 20-24 de viaţă intrauterină când numărul lor ajunge la aproximativ 7 milioane. In paralel, începând cu săp-tămâna 7-8 de viaţă intra-uterină are loc un proces de meioză cu producerea de ovocite primare. La naştere, ovocitele au un diametru de 10-25 μm, iar până la maturitatea sexuală a femeii ele vor ajunge la un diametru de 50-120 μm prin creşterea nucleului şi a volumului citoplasmatic. Incă de la începutul pro-cesului de ovogeneză are loc atrezia (involuţia) ovocitelor astfel că, dintr-un număr de 7 milioane de ovogonii existente în viaţa intrauterină, la naştere vor rămâne numai aproximativ 2 milioane de ovocite primare, iar la pubertate vor fi numai în jur de 400 000 (fig. 25).

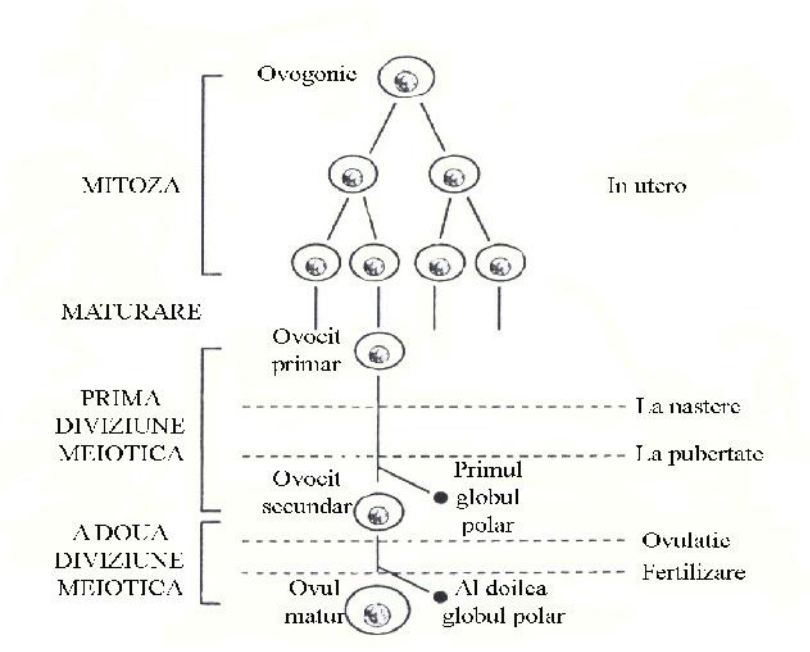

Fig. 25. Ovogeneza

Spre deosebire de bărbat, la care are loc producerea continuă de spermatozoizi şi de spermatocite de grad I, femeia nu poate produce ovogonii noi şi funcţionează cu o scădere continuă a numărului de ovocite primare. La menopauză sau puţin după aceea nu mai sunt ovocite şi are loc dispariţia funcţiei reproductive.

Ovogeneza parcurge trei stadii de dezvoltare a foliculilor ovarieni care are ca finalitate formarea ovulelor.

- Stadiul primar. Acest stadiu de dezvoltare a foliculului ovarian este foarte lent, durează aproximativ 13 ani. Când ovocitul intră în faza de diviziune meiotică are loc formarea foliculului primordial. Procesul constă în înconjurarea ovocitului cu celule granuloase şi fuziforme; foliculul primordial astfel format va avea un diametru de 25 μm. Din foliculul primordial va rezulta foliculul primar, unde celulele granuloase suferă un proces de diviziune rezultând astfel, foliculul secundar. Celulele granuloase secretă mucopolizaharide, care se vor dispune în jurul ovocitului realizând zona pellucida. In acest stadiu, foliculul continuă să crească ajungând până la un diametru de 150 μm, iar ovocitul a ajuns la dimensiunea sa maximă.

- Stadiul secundar. Spre deosebire de stadiul primar, stadiul secundar de dezvoltare foliculară este mult mai rapid necesitând 70-85 zile. Acest stadiu începe după menarhă (prima menstruaţie); în timpul fiecăriu ciclu menstrual un număr redus de foliculi secundari intră într-o nouă etapă de evoluţie. Lichidul folicular se adună într-o zonă centrală numită antrum şi conţine mucopolizaharide, proteine, electroliţi, hormoni sexuali. La sfârşitul acestui stadiu întregul complex este numit folicul de Graaf sau folicul antral şi are un diametru de 2000-5000 μm (2-5 mm).

- Stadiul terţiar. Stadiul terţiar sau stadiul final al dezvoltării foliculare este cel mai rapid stadiu şi are loc numai în perioada reproductivă postpubertară. La aproximativ 5-7 zile de la declanşarea menstruaţiei are loc dezvoltarea unui singur folicul de Graaf. Procesul are loc, cu puţine excepţii, într-un singur ovar, în fiecare lună. De asemenea, ca şi în stadiile precedente are loc creşterea celulară precum şi a producţiei de lichid antral. Foliculul va ajunge la 20 mm în 48 de ore. Porţiunea bazală a laminei adiacente de la suprafaţa ovarului este susceptibilă proteolizei; foliculul se rupe şi eliberează un ovul în cavitatea peritoneală. Elementele care au rămas în urma ruperii foliculului şi eliberării ovulului constituie o structură endocrină nouă numită corpul galben (corpus luteus). Această structură va asigura necesarul de steroizi sexuali feminini care vor determina condiţiile optime pentru implantarea embrionului dacă fertilizarea a avut loc şi pentru menţinerea zigotului în viaţă până când placenta preia această funcţie. Corpul galben este înlocuit cu o cicatrice avasculară numită corpus albicans. In timpul vieţii reproductive se produc 400-500 ovule (câte unul pe lună) care parcurg secvenţele complete de evenimente. Restul (câteva milioane) involuează, proces care se numeşte atrezie.

Reglarea hormonală a ovogenezei

Dezvoltarea foliculului primordial este un fenomen care se desfăşoară independent din punct de vedere hormonal. Mecanismul prin care un anumit grup de foliculi primordiali se vor deplasa în interstiţiu din medulară şi vor parcurge etapele dezvoltării ulterioare până la stadiu de folicul primar implică existenţa unui nivel constant redus al secreţiei de FSH, chiar înainte de pubertate. Funcţia iniţială a FSH în foliculul primar este de a stimula creşterea celulelor granuloase. In plus, este crescută şi sinteza de estrogeni din precursorii androgenici; concentraţia de estradiol crescută local produce

proliferarea receptorilor proprii şi creşterea acţiunilor FSH. Acţiunea FSH este crescută datorită creşterii numărului de receptori pentru FSH. Iniţierea stadiului II al dezvoltării foliculare reprezintă un mecanism propriu declanşator care implică o coordonare între adenohipofiză şi ovar şi care are ca rezultat creşterea foliculară şi productia de estradiol (fig. 26).

Se mai descriu alte trei acţiuni importante care apar mai târziu:

- FSH, alături de estradiol, induce apariţia receptorilor pentru LH în celulele granuloase;

- creşterea nivelului plasmatic de estradiol, ca urmare a implicării axei gonadotropice hipotalamice, va determina creşterea nivelului de LH cu toate că nivelul de FSH scade;

- estradiolul determină creşterea numărului de receptori pentru LH la nivelul celulelor interstiţiale foliculare.

Creşterea LH stimulează celulele interstiţiale foliculare să producă cantităţi crescute de androstendion şi testosteron; aceştia vor reprezenta substratul metabolic pentru menţinerea unei producţii crescute de estradiol.

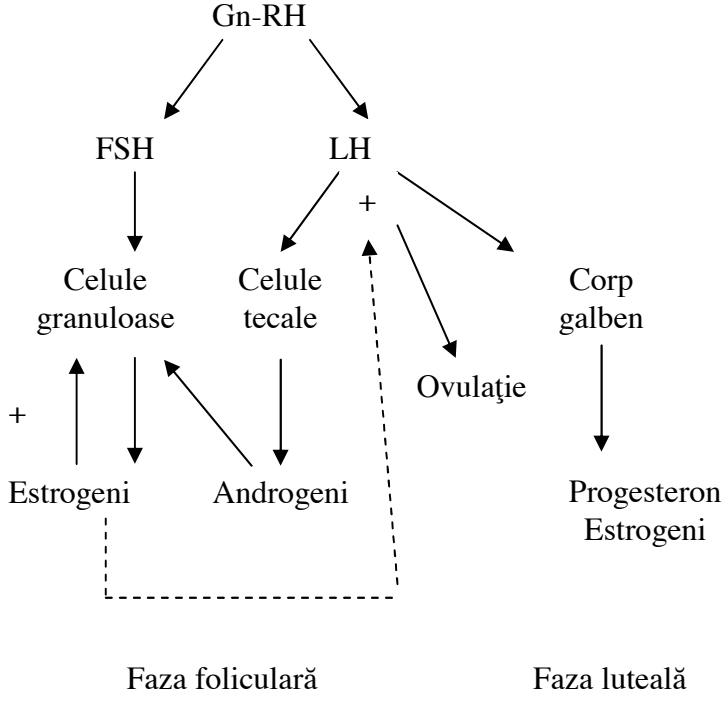

Fig. 26. Controlul endocrin a funcţiei ovariene

FSH mai stimulează şi producerea unor substanţe, la nivelul celulelor granuloase, cu efect paracrin. De exemplu, ceruloplasmina şi transferina preiau cuprul şi fierul din plasmă şi transferă aceste elemente la nivelul ovocitelor. De asemenea, factorii de creştere α şi β modulează creşterea şi secreţia de steroizi sexuali de către celulele endocrine învecinate. FSH stimulează metabolismul celulelor granuloase cu producere de acid lactic şi acid 2-ketoisocaproic ca sursă de energie pentru ovocite.

In ziua 5-7 a fazei foliculare numai un singur folicul are dimensiuni mai mari de 11 mm; acest folicul dominant se selectează singur prin involuţia celorlalţi. Producţia crescută de estradiol de către foliculul dominant determină inhibarea factorilor de creştere din ceilalţi foliculi. Involuţia celorlalţi foliculi este mai puternică în ovarul care conţine foliculul dominant în comparaţie cu ovarul controlateral, datorită eliberării unui inhibitor specific paracrin. Creşterea nivelului de progesteron, estradiol şi inhibină de la nivelul corpului galben exercită un efect de feed-back negativ asupra glandei hipofize având ca rezultat scăderea nivelelor de FSH şi LH. Dacă scăderea nivelelor de LH în faza luteală tardivă nu este înlocuită cu un echivalent de hormon placentar, HCG, corpul galben va regresa şi activitatea sa secretorie de progesteron şi estradiol se întrerupe complet în 14 zile. Este interesant de ştiut ce determină ciclicitatea lunară a secreţiei de FSH/LH şi ovulatia. Teoria "ceasului" biologic al SNC a adus numeroase dovezi prin care la om, ovarul este cel care determină ritmul de bază. De asemenea, generatorul de Gn-RH de la nivelul SNC este necesar pentru a iniţia şi susţine dezvoltarea foliculară. Semnalele ovariene pot fi neglijate sau pot fi amplificate de alte influenţe provenite de la hipotalamus. Scăderea secreţiei de gonadotropine sugerează că hipotalamusul este responsabil şi de semnale calorice, termice, luminoase, olfactive, emoţionale sau inflamatoare. Unele influenţe inhibitoare pot fi mediate de endorfinele hipotalamice sau dopamină sau prin modificări ale nivelelor de androgeni la nivelul corticosuprarenalei. Variaţiile sezoniere ale activităţii reproductive sugerează modularea prin melatonină deoarece rata concepţiei este mai scăzută în lunile întunecate, iar secreţia de melatonină mai crescută.

6. Ciclul reproductiv al femeii

6.1. Ciclul ovarian şi dezvoltarea foliculară

Ovarele femeii mature sexual prezintă un ciclu regulat determinat de

oscilaţiile hormonale care implică participarea hipotalamusului, hipofizei anterioare şi chiar a ovarelor. Primul stadiu al maturării sexuale a foliculilor ovarieni este reprezentat de diviziunea celulelor granuloase care înconjură ovulul; aceasta corespunde tranziţiei dintre oocitul primar şi foliculul primar. In fiecare ovar se găsesc un număr mare de foliculi primari care se atrofiază încă din copilărie astfel încât la pubertate sunt aproximativ 400000 de oocite care se vor dezvolta către maturitate. In fiecare lună aproximativ 1000 de foliculi vor începe să se dezvolte şi, din aceştia, câţiva se vor dezvolta în concordanţă cu cea mai favorabilă etapă a ciclului hormonal. Condiţiile hormonale vor susţine dezvoltarea lor până la cele mai avansate nivele de maturare. Din 6-10 foliculi care sunt susţinuţi în dezvoltarea lor la fiecare ciclu, numai unul parcurge ciclul de maturare şi determină ovulaţia.

Prima jumătate a ciclului ovarian este numită stadiul folicular deoarece se caracterizează prin dezvoltarea unui folicul care progresează până la stadiul de eliberare a ovulului sau ovulaţie. Celulele granuloase secretă o substanţă vâscosă care formează zona pelucida, un strat în jurul ovulului pe care spermatozoizii trebuie să-l străbată pentru a fertiliza ovulul. In jurul oulului se găsesc următoarele straturi celulare concentrice: zona pelucida (chiar lângă ovul); un strat de celule granuloase şi un strat extern de celule tecale. Foliculul din acest stadiu de dezvoltare se numeşte folicul secundar. Continuarea maturării foliculului secundar conduce la dezvoltarea capacităţilor secretorii. Celulele tecale produc androgen care este transformat în estradiol de către celulele granuloase. Foliculul mai secretă şi inhibină cu acelaşi rol ca şi la bărbat (reglare prin mecanism de feed-back a secreţiei de FSH independent de secreţia de LH). FSH este necesar pentru continuarea maturării foliculului secundar. Continuă proliferarea celulelor granuloase şi tecale, dar definitoriu pentru acest stadiu este dezvoltarea unei cavităţi cu fluid numită antrum; fluidul antral reprezintă produsul de secreţie al celulelor granuloase (fig. 27). In finalul stadiului de maturare foliculară, ovulul este aproape complet înconjurat de fluidul antral; foliculul va prezenta o umflătură vizibilă la suprafaţa ovarului. Tesutul de la suprafaţă devine subţire permiţând eliberarea ovulului la momentul potrivit. Acest stadiu se numeşte stadiul foliculului de Graaf. Aceste evenimente au loc în ambele ovare, în fiecare ciclu, dar numai un ovar dezvoltă un folicul de Graaf. In momentul ovulaţiei, ovulul este eliberat exploziv în cavitatea pelvină împreună cu lichidul antral.

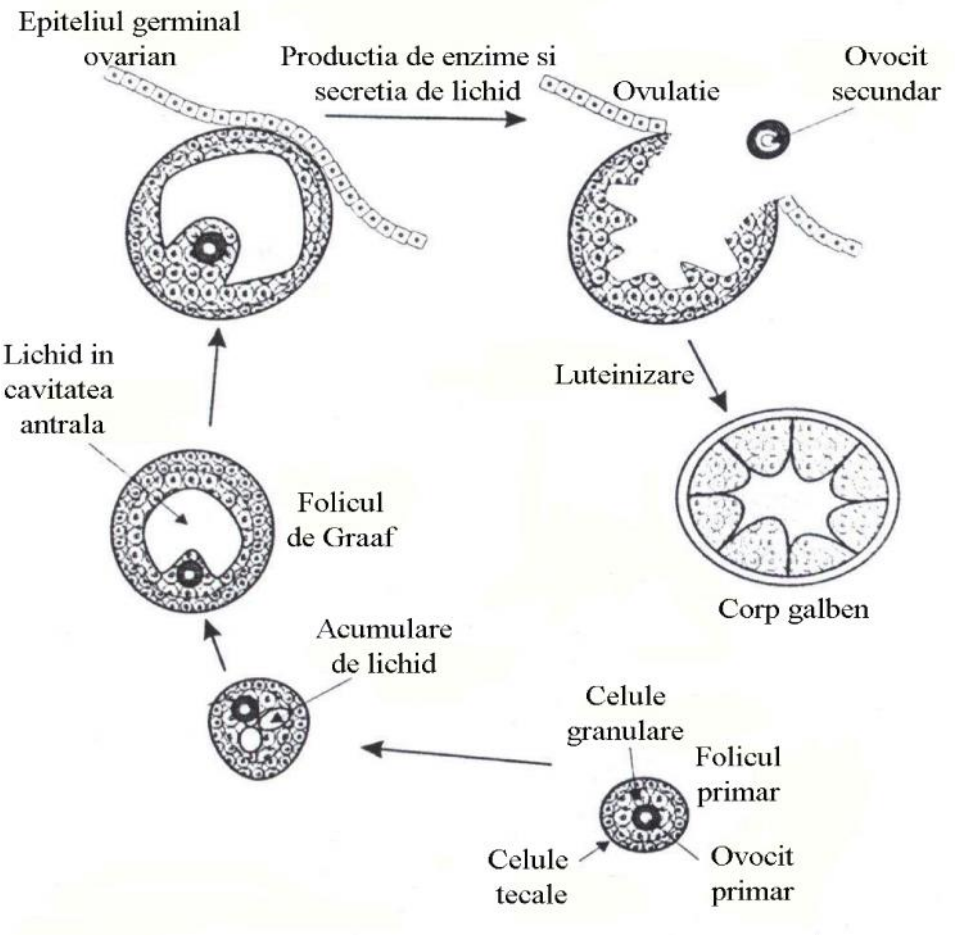

Fig. 27. Modificări structurale principale în cursul ciclului ovarian

Ovulul sau oocitul secundar este aspirat de către franjurii trompei uterine şi va parcurge o călătorie de 4-5 zile. Stadiul luteal al ciclului ovarian urmează ovulaţiei. Ceea ce a rămas din folicul se transformă în corpus luteus sau corpul galben care secretă progesteron şi estradiol. In absenţa semnalului hormonal care reflectă apariţia sarcinii, corpul galben va degenera spontan în corpus albicans, o cicatrice tisulară albă la nivelul ovarului care va dispare pe parcursul a câtorva luni. Perioada propice ovulaţiei este caracterizată prin creşterea gradată de estradiol de către celulele foliculare (tab. 9).

Tab. 9. Fazele ciclului menstrual

Ziua	Ovar	Uter	Aspecte hormonale
1 - 4	Faza foliculară: corpul galben degenerează; începe maturarea foliculară	Faza menstruală: straturile profunde ale endometrului sunt îndepărtate	Nivele scăzute de FSH, LH, estradiol, progesteron
5 - 13	Faza foliculară continuă: FSH stimulează maturarea foliculară	Faza proliferativă: endometrul se dezvoltă	Estradiol în creştere Progesteron scăzut FSH, LH scăzut
14	Faza ovulatorie: LH determină ovulaţia	Mucusul cervical devine subţire şi fluid	FSH, LH cresc Estradiol scade (după ovulaţie)
15 - 28	Faza luteală: corpul galben secretă estradiol şi progesteron	Faza secretorie: endometrul secretă laptele uterin	Estradiol, progesteron crescut FSH, LH scazut

6.2. Controlul hormonal al ciclului ovarian

Ca şi la bărbat, hipotalamusul eliberează Gn-RH cu acţiune asupra hipofizei anterioare stimulând eliberarea de FSH şi LH. Ambii hormoni gonadotropi sunt implicaţi în ciclul ovarian. Nivelele crescute de estradiol şi progesteron inhibă eliberarea de LH şi FSH, dar după degenerarea corpului galben nivelul acestor hormoni creşte. In faza iniţială a stadiului folicular al ciclului ovarian FSH stimulează mitozele celulelor granuloase. Cu creşterea numărului de celule granuloase şi cu diferenţierea celulelor tecale capacitatea de secreţie a foliculului se dezvoltă mai mult. Producţia hormonală depinde de răspunsul celulelor granuloase şi tecale la FSH şi LH. LH stimulează celulele tecale să sintetizeze androgeni, iar FSH stimulează celulele granuloase să fabrice aromataze - enzime necesare conversiei testosteronului în estradiol.

In timpul primei părţi a fazei foliculare, când nivelele de estradiol cresc lent, estradiolul condiţionează feed-back-ul de dezvoltare a foliculului. Feed-back-ul negativ al estradiolului reduce eliberarea de gonadotropine din hipofiza anterioară drept consecinţă a reducerii eliberării de Gn-RH din hipotalamus. Când nivelele de estradiol cresc are loc transformarea mecanismului de feed-back negativ în unul pozitiv. Hipofiza anterioară nu mai răspunde la estradiol ca semnal de feed-back negativ, astfel are loc creşterea

producţiei de gonadotropine până când cresc din nou nivelele de estradiol. Creşterea LH ca răspuns la creşterea rapidă de estradiol reprezintă elementul declanşator al ovulaţiei. LH determină ovulaţia şi formarea corpului galben; stimulează producţia de progesteron de către corpul galben. Faza luteală se caracterizează prin creşteri de estradiol, progesteron şi inhibină (fig. 28).

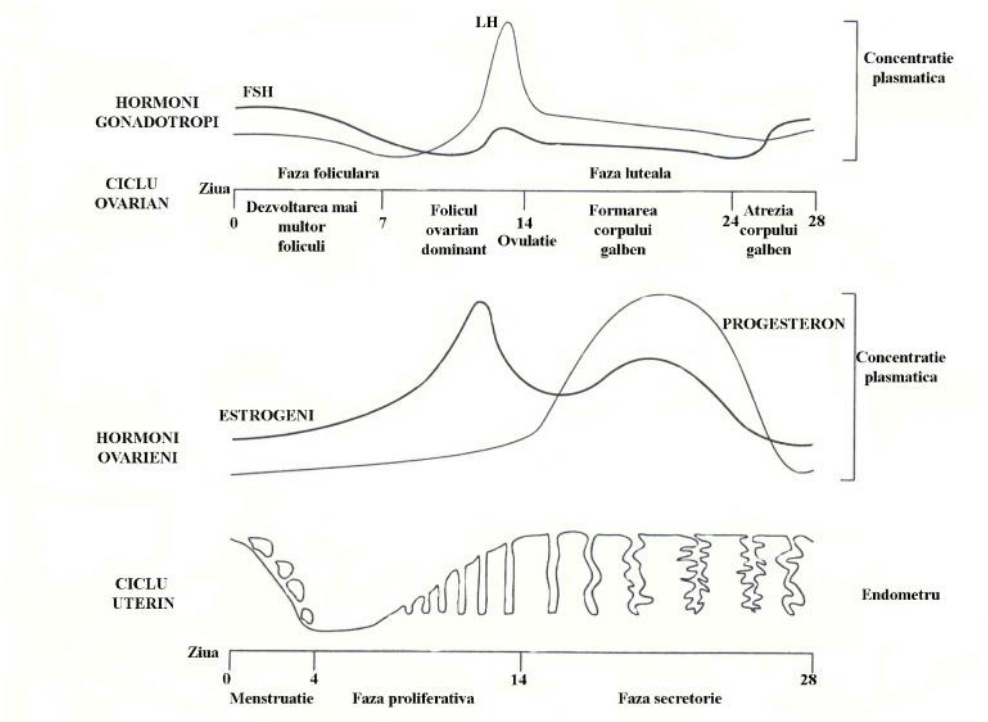

Fig. 28. Controlul endocrin a funcţiei ovariene

Ciclul de secreţie de estradiol şi progesteron de către ovare continuă pe tot parcursul vieţii reproductive a femeii. O scădere graduală a regularităţii ciclului conduce în final la menopauză (întreruperea menstruaţiei). In perioada premergătoare menopauzei se înregistrează o reducere a supleţei foliculului şi ovarele devin incapabile să secrete cantităţi adecvate de steroizi sexuali ca răspuns la gonadotropină. Scăderea estrogenului la menopauză reduce feminizarea, depozitele de grăsime specifice sexului feminin şi mărimea structurilor reproducătoare feminine. Se înregistrează o atrofie vaginală, o reducere a lubrifierii vaginale şi o scădere a calcificărilor osoase ducând la osteoporoză. Aceste consecinţe ale scăderii estradiolului pot fi tratate cu terapie de suplinire a acestui hormon.

6.3. Ciclul endometrial şi uterin

Uterul, ţinta majoră (dar nu singura) a steroizilor sexuali la femeie, suferă modificări cunoscute sub numele de ciclu uterin sau menstrual. Ciclul menstrual începe din prima zi de menstruaţie şi se caracterizează printr-o sângerare uterină (tab. 9); faza menstruală. Această sângerare este rezultatul reducerii nivelelor de estradiol şi progesteron de la nivelul fazei luteale a ciclului ovarian, când corpul galben degenerează. Durata menstruaţiei durează 3-5 zile.

Faza menstruală este urmată de faza proliferativă a ciclului uterin care corespunde cu faza foliculară a ciclului ovarian în care foliculii secretă estradiol. Ca răspuns la estradiol mitozele în stratul bazal al endometrului cresc (la începutul fazei proliferative endometrul are o grosime de 1 mm). Când nivelul de estradiol creşte, celulele endometriale se multiplică, crescând grosimea endometrului la 2-3 mm. Mai mult, se dezvoltă arterele spirale şi glandele spirale; dezvoltarea continuă pe tot parcursul ovulaţiei.

Faza secretorie a ciclului uterin corespunde fazei luteale a ciclului ovarian şi numele acestei faze provine din faptul că glandele uterine încep să secrete un amestec bogat în glicoproteine numit "lapte uterin". Grosimea endometrului este acum de 4-6 mm, făcându-l receptiv pentru nidare dacă fertilizarea a avut loc.

Către sfârşitul fazei luteale, când corpul galben începe să degenereze, producţia hormonală scade brusc. Scăderea de estradiol şi progesteron conduce la modificări degenerative ale endometrului. Când nivelele hormonale scad, sinteza de prostaglandine creşte şi determină constricţia arterelor spiralate. Periodic, aceste artere se contractă atât de puternic încât ele se închid privând endometrul de irigarea corspunzătoare. In consecinţă, se produce moartea endometrului prin ischemie. Când arterele spiralate se deschid lasă să treacă sângele şi să pătrundă în endometrul ischemiat, împingând straturile deteriorate către cavitatea uterină. Cantitatea de sânge pierdută odată cu endometrul ischemiat este de aproximativ 50 ml, dar poate varia de la persoană la persoană. Inafară de endometru, şi alte ţesuturi răspund la ciclul hormonal. Sânii urmăresc modificări ciclice în paralel cu modificările uterine. In faza proliferativă, estradiolul determină creşterea depozitelor adipoase ale sânilor, o proliferare a sistemului ductal, creşterea mamelonului şi a pigmentării sale.

In medie, ciclul menstrual durează 28 de zile, cu variaţii normale între

21 şi 35 zile. Prima zi a fluxului menstrual este numerotată ca ziua 1. După ce menstruaţia s-a terminat, creşterea estradiolului determină refacerea endometrului. Ovulaţia are loc în jurul zilei a 14-a. Astfel, primele 14 zile include menstruaţia şi faza proliferativă a dezvoltării uterine şi corespunde fazei foliculare a ciclului ovarian. După ovulaţie, faza secretorie a ciclului uterin continuă ca urmare a acţiunii estradiolului şi a progesteronului pentru încă 14 zile. A doua jumătate a ciclului endometrial corespunde fazei luteale a ciclului ovarian (tab. 9).

Evenimentele din timpul ciclului uterin sunt foarte variabile; cele care conduc către ovulaţie sunt cea mai mare sursă de diferenţe individuale în durata ciclului în comparaţie cu porţiunea a doua, constantă, a ciclului care este determinată de viaţa corpului galben. La femeile cu cicluri relativ scurte, nivelul de estrogen poate creşte rapid conducând la ovulaţie precoce. Pe de altă parte, ciclurile lungi pot fi rezultatul unei dezvoltări graduale sau a întârzierii producerii de hormon folicular. In fiecare caz, ovarul comunică cu adenohipofiza când foliculul este gata de ovulaţie.

7. Pubertatea feminină

Pubertatea feminină începe în jurul vârstei de 11-13 ani, odată cu începerea activităţii secretorii a ovarelor sub influenţa gonadotropinelor hipotalamice. Pubertatea feminină diferă de cea masculină printr-o secreţie mai precoce de FSH decât de LH. Primul semn fizic observabil la pubertate este creşterea sânilor şi coincide cu primele creşteri detectabile plasmatic a concentraţiei de estradiol, ca început al secreţiei ovariene. Declanşarea primei menstruaţii (menarha) are loc cu aproximativ 2 ani mai târziu când are loc o creştere rapidă a nivelelor de LH. Primele cicluri sunt anovulatorii datorită faptului că axul hipotalamus-adenohipofiză-ovare nu este maturat complet. Caracterele sexuale secundare: apariţia părului pubian, dispoziţia caracteristică a ţesutului adipos preced menarha, iar închiderea nucleilor de creştere epifizară a oaselor lungi are loc la aproximativ 1-2 ani de la declanşarea menstruaţiei.

8. Menopauza

Funcţia reproductivă a femeii începe să scadă în jurul vârstei de 50 ani ca urmare a încetării activităţii secretorii a ovarelor şi a epuizării stocului de foliculi primordiali. Cu câţiva ani înainte de instalarea menopauzei are loc

scăderea frecvenţei ovulaţiei, menstruaţia are loc la intervale variabile, neregulate şi este însoţită de scăderea fluxului sanguin. Aceste manifestări apar ca urmare a secreţiei neregulate de estradiol fără o secreţie adecvată de progesteron în faza luteală.

Menţinerea unei concentraţii reduse de estradiol în plasmă, caracteristic menopauzei, se datorează conversiei estradiolului în estronă. În timpul ultimilor ani ai vieţii reproductive are loc diminuarea sensibilităţii foliculare la stimularea gonadotropinică, ca urmare va avea loc o creştere a FSH şi LH plasmatic. La declanşarea menopauzei se pierde mecanismul de feed-back negativ dintre estradiol şi inhibină, ceea ce are ca efect creşterea nivelelor de gonadotropină de 4-10 ori mai mari decât cele normale din timpul fazei foliculare. Cu toate că este pierdută ciclitatea secreţiei de gonadotropină, secreţia sa pulsatilă continuă.

Scăderea secreţiei estrogenice are ca efect subţierea epiteliului vaginal şi pierderea secreţiei sale, scăderea volumului sânilor şi accelerarea "pierderii osoase". Fenomenele numite "bufeuri de căldură" sunt determinate de eliberarea pulsatilă de LH; ca urmare a deficitului de estrogeni apar labilitatea emoţională şi incidenţa crescută a afectării coronare.

Sarcina normală

1. Fecundaţia

In cursul ovulaţiei, ovulul este aspirat de către trompa uterină datorită cililor prezenţi la capătul acesteia şi este transportat până la nivelul cavităţii uterine ca urmare a activităţii ciliare continue şi a contracţiei celulelor musculare netede ale trompei uterine. Ovulul poate fi fecundat numai în aproximativ 10-12 ore după ovulaţie, perioadă în care se găseşte în trompa uterină. Spermatozoizii pot supravieţui în tractul reproducător feminin aproximativ 3 zile. Fecundarea normală are loc în 1/3 externă a trompei uterine, iar spermatozoizii depozitaţi în vagin în timpul actului sexual vor trebui să parcurgă uterul şi cea mai mare parte din lungimea trompei uterine pentru a întâlni ovulul.

In timpul pasajului prin tractul genital feminin spermatozoizii suferă un proces de capacitare (îndepărtarea glicoproteinelor de pe suprafaţa membranară) şi un proces de activare (în imediata vecinătate a ovulului). Ambele procese fac spermatozoizii să pătrundă în ovul cu uşurinţă. Mai mult, ovulul atrage şi el spermatozoizii prin eliberarea de peptide de către

celulele foliculare. Cu toate că spermatozoizii sunt atraşi chimic către ovul şi sunt ajutaţi în parcursul lor prin contracţiile musculaturii netede a trompei uterine, cea mai mare parte din ei se pierd şi numai o cantitate mică din spermatozoizii ejaculaţi (50 - 100 din 250 - 500 milioane) ajung la ovul.

Pentru a realiza fecundarea, spermatozoizii trebuie să recu-noască ţinta lor şi apoi să penetreze celulele granuloase, zona pelucida şi membrana ovulului (fig. 29). Deşi ajung mai mulţi spermatozoizi la ovul, doar unul singur va penetra ovulul şi-l va fecunda. Când spermatozoidul atinge celulele granuloase ale ovulului, acrozomul eliberează enzime care digeră aceste celule permiţându-i să pătrundă până în straturile profunde ale ovulului; fenomenul se numeşte reacţie acrozomială. Această reacţie nu are loc dacă spermatozoizii nu au suferit procesul de capacitare. La scurt timp după pătrunderea spermatozoidului în ovul are loc o reacţie corticală a membranei ovulului prin care zona pelucida nu mai este receptivă la noi spermatozoizi care ajung la ovul. In ovul nu pătrunde aproape niciodată mai mult de un spermatozoid deoarece zona pelucida eliberează o substanţă (enzimă proteolitică) care împiedică penetrarea altor spermatozoizi.

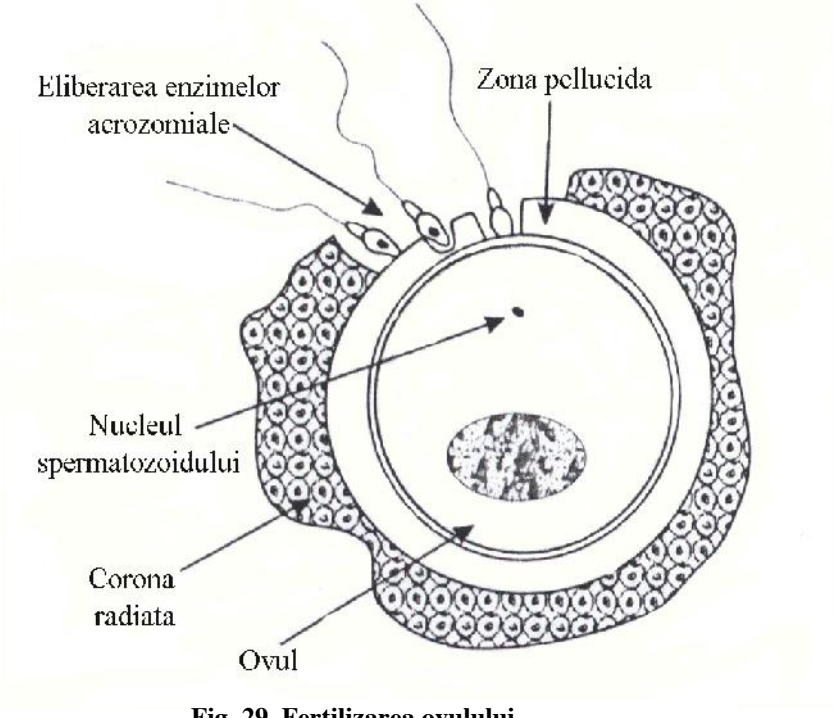

Fig. 29. Fertilizarea ovulului

2. Nidaţia

Pătrunderea spermatozoidului în ovul îl stimulează pe acesta din urmă să înceapă cea de-a doua diviziune meiotică cu producerea celui de-al doilea globul polar. Zigotul se divide odată la 30 ore până la stadiul de morulă. Oul ajunge în uter în aproximativ 4 zile. In acest timp, în uter se va dezvolta un mediu propice pentru dezvoltarea oului. In timp ce morula se deplasează prin trompa uetrină până în uter, foliculul post-ovulator se va transforma în corp galben. Corpul galben secretă estradiol şi progesteron care va determina dezvoltarea arterelor spiralate şi secreţia glandelor uetrine. In momentul în care morula ajunge în uter ea se va transforma în blastocist.

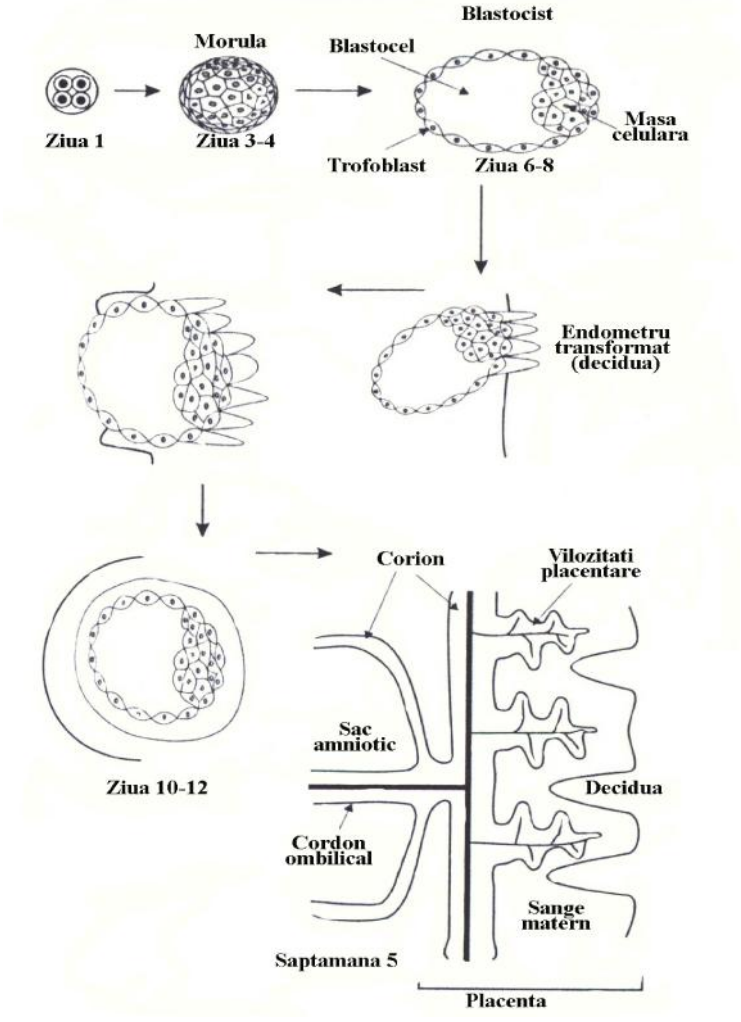

Fig. 30. Formarea placentei

Blastocistul este compus dintr-o masă celulară centrală şi una externă (trofoblast). Masa de celule centrale va deveni embrionul, iar trofoblastul va deveni chorionul din care va rezulta componenta fetală a placentei; organ care mediază transferul de nutrimente, gaze şi apă între sângele matern şi cel fetal şi secretă hormonii care au rol în menţinerea sarcinii (fig. 30). In a 7-a a 8-a zi după ovulaţie are loc nidaţia. Substanţele secretate de trofoblast dizolvă endo-metrul realizând "o nişă" unde se fixează blastocistul. Incă de la începutul fazei luteale, progesteronul secretat de corpul galben menţine uterul în stadiul receptiv pentru nidare.

Situaţia embrionului după nidare este încă departe de a fi sigură. Din punct de vedere al sistemului imunitar al mamei, embrionul este un intrus făcându-l vulnerabil la atacul anticorpilor materni. Mai mult, embrionul este dependent pentru supravieţuire de secreţia continuă de estrogen şi progesteron de către corpul galben. Fără semnale hormonale de sarcină, corpul galben se auto-distruge în câteva zile; rezultatul este pierderea endometrului şi întreruperea sarcinii.

3. Structura şi funcţiile placentei

Placenta este un organ unic, dezvoltat odată cu sarcina şi cu un timp de viaţă limitat (atât timp cât durează sarcina). Apariţia ei se datorează faptului că embrionul continuă să crească, iar procesul de difuziune, care asigură nutriţia acestuia, este inadecvat. Structura placentei permite ca sângele fătului să circule prin două artere ombilicale către capilarele vilozităţilor şi, de acolo, înapoi prin vena ombilicală la făt. Corionul fetal constituie bariera materno-fetală care, în mod obişnuit protejează fătul de anticorpii anti-fetali proveniţi de la mamă. Sângele matern circulă de la arterele uterine către sinusurile sanguine mari care înconjură vilozităţile şi apoi înapoi prin venele uterine materne.

Funcţia majoră a placentei este de a permite difuziunea substanţelor nutritive din sângele matern către sângele fetal şi difuziunea produşilor de excreţie de la făt înapoi la mamă. In primele luni de dezvoltare, permeabilitatea placentară este destul de redusă, deoarece membranele vilozitare nu au o grosime corespunzătoare. Totuşi, pe măsură ce placenta se maturizează, permeabilitatea creşte progresiv până în ultima lună de sarcină. Astfel, difuziunea oxigenului şi a bioxidului de carbon prin membrana placentară are loc exact ca şi prin membranele pulmonare. Celelalte substra-

turi metabolice de care fătul are nevoie difuzează în acelaşi mod ca oxigenul. De exemplu, nivelul glucozei în sângele fetal este mai scăzut decât în sângele matern deoarece glucoza este rapid metabolizată de către făt. Datorită marii solubilităţi a acizilor graşi prin membranele celulare şi aceştia difuzează din sângele matern în cel fetal. De asemenea, ioni precum potasiul, sodiul şi clorul difuzează din sângele matern în cel fetal. Celulele care căptuşesc suprafeţele externe ale vilozităţilor sunt capabile să absoarbă activ anumite substanţe nutritive din sângele matern. De exemplu, aminoacizii, calciu şi fosfatul se află în concentraţii mai mari în sângele fetal decât în cel matern. In acelaşi mod, prin placentă se excretă produşi finali de metabolism cum ar fi ureea, acidul uric, creatinina.

Capacitatea remarcabilă a placentei de a reprezenta suportul material pentru nevoile fătului este ilustrată în cazul sarcinilor ectopice (nidarea blastocistului are loc în altă parte decât la nivelul uterului): abdominală sau tubară. Embrionul nidat în trompa uterină (cea mai comună sarcină ectopică) va determina ruptura trompei producând hemoragie abdominală care pune în pericol viaţa mamei. Sarcina nu poate fi dusă la termen. Sarcina abdominală nu afectează viaţa mamei sau a fătului, poate fi dusă la termen cât mai aproape de termen; naşterea se face prin cezariană.

In plus, placenta funcţionează ca o veritabilă glandă endocrină care este capabilă să sintetizeze o multitudine de hormoni (cu structură peptidică) care vor interveni atât în metabolismul matern cât şi cel fetal (tab. 10).

Tab. 10. Hormonii sintetizaţi de către placentă

Hormoni steroizi	Hormoni peptidici	Hormoni citotrofoblastici	Alte peptide
Estriol	Gonadotropina corionică umană	CRH	Factor de creştere epidermic
17β-Estradiol	Somatomamotropina placentară umană	TRH	Inhibin
Estronă	Corticotropina corionică umană	Gn-RH	Relaxin
Progesteron	Hormonul de creştere	Somatostatin	Activin
Pregnenolon	α-MSH	Dopamină	Folistatin

4. Rolurile hormonilor secretaţi în timpul sarcinii

Gonadotropină corionică umană (HCG). Acest hormon este secretat de sinciţio-trofoblast; poate fi detectat în sângele şi urina mamei începând cu ziua a 9-a de sarcină, fiind primul indicator că sarcina este prezentă.

Dozarea acestui hormon este cel mai specific şi cel mai comun test de diagnostic precoce de sarcină (fig. 31). Nivelul de HCG creşte, atingând un maximum la 9-12 săptămâni, apoi rămân la acest nivel până la sfârşitul sarcinii. Dacă sarcina este oprită în evoluţie sau după naştere, nivelele plasmatice de HCG scad până la dispariţie în decurs de 24 ore.

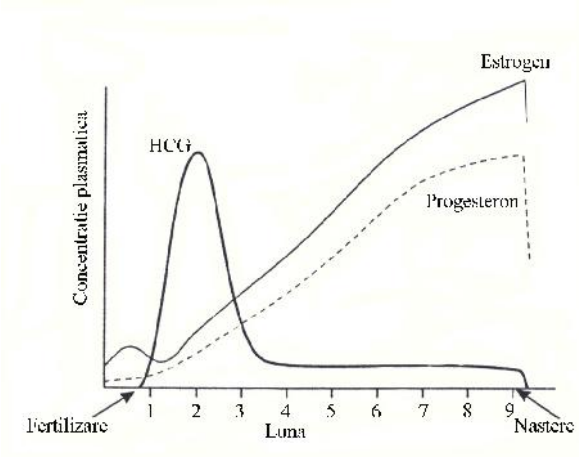

Fig. 31. Modificări ale concentraţiei plasmatice a unor hormoni în cursul sarcinii

Rolul cel mai important al HCG este cel de a menţine funcţia corpului galben în timpul celor 14 zile de viaţă ale acestuia. Alte roluri ale HCG: stimulează secreţia de progesteron şi estrogeni; are efect inhibitor asupra secreţiei de LH; stimulează funcţia glandei tiroide (datorită asemănării structurale între HCG şi TSH); la făt, stimulează secreţia de DHEA-S de către suprarenala fetală şi producţia de testosteron de către celu-lele Leydig testiculare; determină producerea de relaxină. In timpul sarcinii are loc o secreţie crescută de estrogeni (estradiol, estronă, estriol). Sinteza de estrogeni la începutul sarcinii se realizează de către corpul galben ca urmare a stimulării prin HCG. Ulterior, pe măsura dezvoltării placentei acest rol revine acesteia. Sinteza necesită precursori steroizi preluaţi atât din compartimentele materne cât şi cele fetale. Dintre toţi estrogenii, estriolul circulă în plasma maternă sub formă neconjugată şi este secretat cu uşurinţă în urină. Dozarea acestuia în plasma maternă constituie un indicator al stării de sănătate a fătului. Rolurile estrogenilor: stimulează dezvoltarea mio-metrului uterin pregătindu-l pentru naştere; stimulează dezvoltarea canalelor galactofore de la nivelul glandelor mamare; alături de relaxină, determină relaxarea şi "înmuierea" ligamentelor pelvice şi a simfizei pubiene permiţând dezvoltarea uterului; determină sinteza crescută de progesteron la nivel placentar; creşte rata de conversie la nivel placentar a cortisolului activ în cortizon inactiv.

Progesteronul este hormonul responsabil de procesul de nidare şi de menţinere a produsului de concepţie în cavitatea uterină. El este sintetizat de

către corpul galben în prima lună de sarcină, funcţie care este preluată începând cu săptămâna 6-12-a de sarcină de către placentă. Sinteza de progesteron se reali-zează pornind de la colesterol extras din plasma mamei (fig. 32). In timpul sarcinii se produc aproximativ 250 mg/zi de progesteron (90% din unitatea pla-centară a mamei şi 10% din cea fetală). Alte roluri ale progeste-ronului în timpul sarcinii: inhibă contracţiile uterine prin inhibarea producţiei de prostaglandine şi prin scăderea sensibilităţii muşchiului uterin la ocitocină, prevenind astfel naşterea prematură; stimulează dezvoltarea glandelor mamare; inhibă răspunsurile imune materne la antigeni proveniţi de la făt, participând la prevenirea rejetului fătului; creşte ventilaţia, prin stimularea centrilor respiratori materni, în vederea îndepărtării excesului de CO_2 produs în cantitate mai mare în timpul sarcinii.

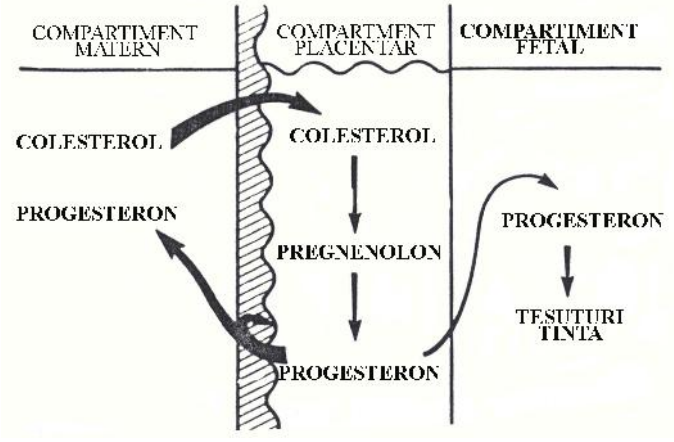

Fig. 32. Sinteza de progesteron în cursul sarcinii

Somatomamotropina corionică umană (HCS) sau hormonul lactogen placentar este un hormon produs numai în timpul sarcinii. Sinteza acestuia se realizează de către sinciţio-trofoblast; se găseşte în plasma maternă începând cu săptămâna a 4-a de sarcină; nivelul său plasmatic fiind în corelaţie cu greutatea placentei de aceea poate reprezenta un indicator al funcţiei placentare. Rolurile HCS: rol anabolizant pentru mamă; are activitate lactogenă acţionând sinergic cu prolactina; stimulează lipoliza; antagonizează acţiunile insulinei, cu creşterea concentraţiei plasmatice a glucozei; stimulează creşterea fătului.

Prolactina este un hormon secretat de hipofiza maternă cu rol de a stimula producţia lactată. Cu alte cuvinte, rolul prolactinei este de a exprima

efectele mamotrofice ale estrogenilor şi progesteronului. Incă din luna a 5-a de sarcină încep să se formeze cantităţi mici de lapte, dar lactaţia este inhibată de cantitatea mare de estrogeni şi progesteron secretaţi de placentă. După naştere, când are loc scăderea bruscă a concentraţiei acestora, are loc declanşarea lactaţiei ca urmare a acţiunii directe a prolactinei. De asemenea, concentraţia prolactinei în plasma maternă creşte brusc în timpul fiecărei perioade de supt realizând astfel menţinerea secreţiei lactate. Inafara menţinerii secreţiei lactate, prolactina scade şi funcţia reproductivă la mamele care alăptează.

Relaxina. Inafară de steroizii gonadali, corpul galben şi mai târziu placenta, mai secretă un hormon polipeptidic numit relaxină cu rol de înmuiere a colului uterin determinând una din cele mai precoce modificări anatomice asociate sarcinii. Mai târziu determină laxitatea ligamentelor pelvine permiţând pasajul fătului prin canalul pelvin.

5. Circulaţia fetală

Sistemul circulator fetal este adaptat să includă circulaţia placentară. La nivelul cordonului ombilical, care face legătura dintre făt şi placentă, se găsesc două artere ombilicale care iau naştere din aorta descendentă fetală. Tot aici se găseşte o singură venă ombilicală care transportă sângele la placentă. Vena ombilicală adună sângele venos de la nivelul ficatului fetal; vena ombilicală este conectată cu vena cavă inferioară prin ductul venos. Plămânii fătului sunt nefuncţionali şi prezintă o rezistenţă mare la curgerea sângelui. Inainte de naştere ei nu îndeplinesc o funcţie respiratorie; nu este necesară o trecere a sângelui pe la nivelul lor. Sângele venos care se întoarce în inima dreaptă este amestecat cu sângele placentar; de la inima dreaptă cea mai mare cantitate de sânge este pompat în circulaţia sistemică prin 1-2 şunturi. Un şunt deschis este foramen ovale (între sept şi atriu); un alt şunt este este ductul arterial care reprezintă legătura dintre aortă şi artera pulmonară. Acest aranjament al circulaţiei placentare are consecinţe importante: sângele placentar echilibrează parţial sângele matern neoxigenat, revenind la făt oxigenat în proporţie de 80%. Sângele arterial este saturat în oxigen în proporţie de 58%. Hemoglobina fetală este adaptată funcţionării la presiune parţială scăzută a oxigenului faţă de cea de după naştere; hemoglobina fetală este un tetramer care conţine 2 subunităţi alfa şi 2 beta. Debitul sanguin fetal este influenţat de ADH şi angiotensina II. Creşterea mică a P_{O2} în sângele

arterial fetal stimulează eliberarea de ADH, iar creşterea P_{CO2} şi scăderea pH stimulează eliberarea de renină şi producerea de angiotensină II.

La naştere circulaţia fetală şi sistemul respirator suferă modificări majore pentru a face faţă vieţii extrauterine. Când circulaţia ombilicală este întreruptă, ductul venos şi arterele ombilicale se închid şi apoi se atrofiază. Pătrunderea aerului în plămâni odată cu prima respiraţie determină scăderea rezistenţei la curgerea sângelui. Foramen ovale este prevăzut cu o valvă care permite trecerea sângelui numai din AD către AS; dezvoltarea unui gradient de presiune în AS produce închiderea valvei. Aceasta va fuziona cu septul interatrial realizându-se separarea circulaţiei sistemice de cea pulmonară.

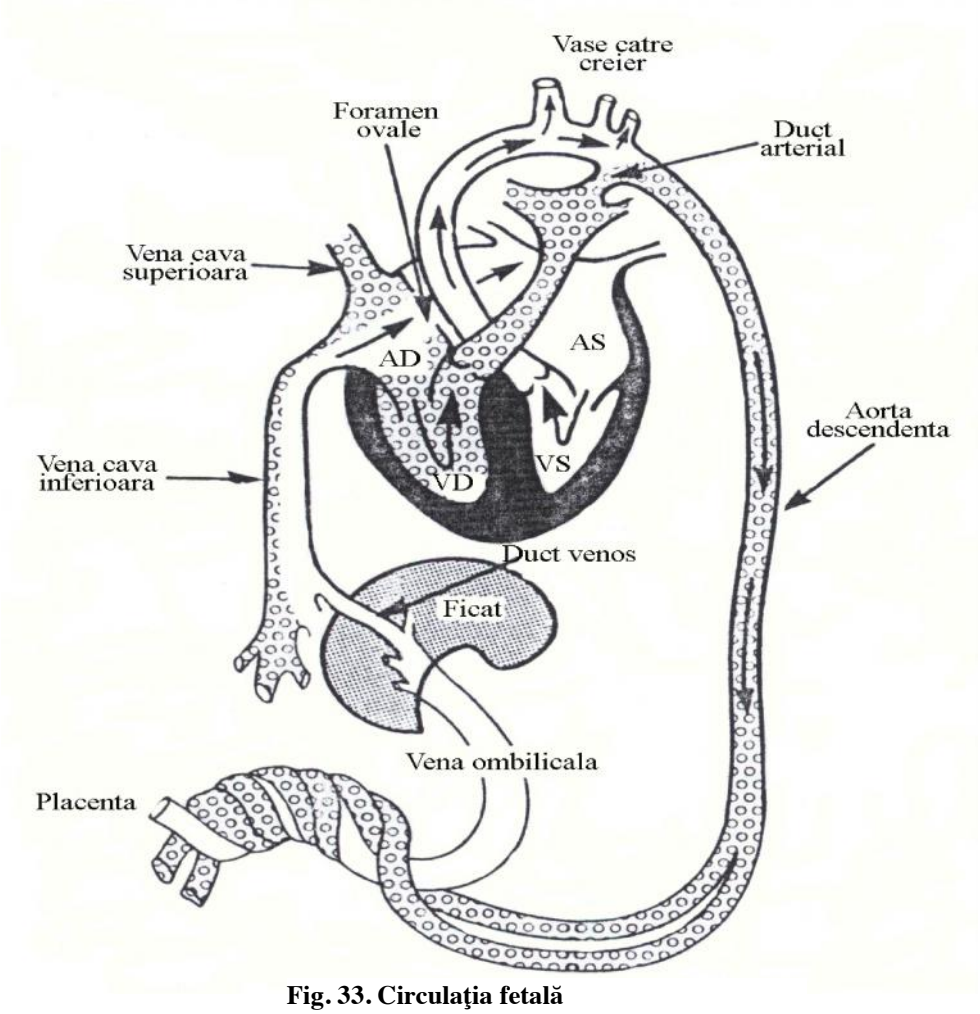

Fig. 33. Circulaţia fetală

6. Gestaţia

La om, perioada de gestaţie sau durata dezvoltării sarcinii, este de aproximativ 39 de săptămâni calculate din prima zi a ultimei menstruaţii. Perioada de gestaţie este divizată în trei trimestre. Cele mai multe organe încep să se diferenţieze în timpul perioadei de dezvoltare embrionară ceea ce corespunde primelor 8 săptămâni de gestaţie. Această fază este cea mai sensibilă la administrarea diverselor droguri/medicamente. Următoarele 31 de săptămâni reprezintă perioada fetală. La aproximativ o săptămână de la nidare începe dezvoltarea sistemului nervos şi a celui cardiac. La 2-3 săptămâni inima începe să bată, iar în săptămâna 3-4 încep să se diferenţieze organele majore. La embrion sunt prezente tiroida şi paratiroidele, ficatul şi pancreasul; tuberculul genital începe să se dezvolte; încep să se formeze membrele, ochii, nasul. In această perioadă embrionul are o lungime de 0,6 cm. Embrionul se găseşte într-o cameră cu pereţi dubli ataşată endometrului uterin prin placentă. Peretele extern al acestei camere este corionul, care se continuă cu placenta, iar peretele intern este amniosul. In amnios embrionul este legat de placentă prin vasele ombilicale, plutind în lichid amniotic. In săptămâna a 6-a de dezvoltare, sistemul nervos al embrionului este un tub neural; încep să se diferenţieze şi structurile senzoriale (nasul, urechile).

La sfârşitul primului trimestru de sarcină, embrionul care acum se numeşte făt, are o lungime de 7-8 cm. Pot fi detectate bătăile cardiace; se poate recunoaşte faţa; sexul genital poate fi recunoscut. La sfârşitul celui de-al doilea trimestru de sarcină fătul are o lungime de 25-37 cm şi o greutate de 550-700 g; diferenţierea organelor este destul de avansată. In timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, fătul creşte rapid, ţesutul adipos este bine reprezentat pentru a supravieţui în primele zile de după naştere. Unele organe (rinichii, inima) funcţionează deja. In luna a 8-a, plămânii încep să producă surfactant alveolar necesar funcţionării normale a plămânilor după naştere. Prezenţa surfactantului alveolar creşte şansa de supravieţuire a nounăscutului prin reducerea tensiunii superficiale de la nivelul alveolelor. Sistemul nervos fetal se dezvoltă continuu pe tot parcursul vieţii intrauterine, dar nu este dezvoltat complet nici după naştere. Astfel nutriţia inadecvată, substanţele ingerate de mamă şi expunerea la teratogene (agenţi ce produc defecte la naştere) pot determina afectarea sistemului nervos fetal.

La naştere, copilul cântăreşte 3-3,5 kg şi aproape 50 cm lungime. Naşterea reprezintă o piatră de hotar în procesul de dezvoltare a copilului,

dar nu reprezintă sfârşitul acestui proces; multe organe (sistem nervos central, reproducător, musculo-scheletal) îşi încheie dezvoltarea la pubertate sau chiar mai târziu.

7. Modificări fiziologice ale organismului matern în sarcină

Sarcina produce o serie de modificări fiziologice în toate organele materne; multe revenind la parametrii normali de funcţionare după naştere.

7.1. Aparatul cardiovascular

In cursul sarcinii, debitul cardiac (DC) creşte de 30-50% începând cu săptămâna a 6-a de sarcină atingând un vârf în săptămâna 16-28. El rămâne crescut până în săptămâna 30 de sarcină şi apoi scade uşor deoarece uterul gravid, voluminos obstruează parţial vena cavă. In timpul naşterii, DC creşte cu încă 30%. După naştere, uterul se contractă, iar DC scade marcat cu aproximativ 15-25% faţă de normal apoi scade progresiv în următoarele 3-4 săptămâni pană când atinge nivelul de înainte de sarcină. Creşteri ale DC sunt determinate de modificări ale circulaţiei utero-placentare. Deoarece atât placenta cât şi fătul se dezvoltă, uterul necesită o cantitate mai mare de sânge. Mai precis, debitul sanguin uterin este de 1 l/min sau 20% din DC normal. Deoarece volumul circulaţiei utero-placentare creşte marcat este necesar mai mult sânge. In plus, circulaţia din spaţiile interviloase acţionează parţial ca un şunt arterio-venos; creşterile ulterioare necesitând un volum sanguin crescut. Creşterea DC este însoţită de o creştere a frecvenţei cardiace de la 70 bătăi/min la 80-90 şi de o creştere a debitului sistolic.

In cursul trimestrului II, în mod obişnuit, presiunea sanguină scade ca apoi să revină la normal în cursul trimestrului III. Efortul fizic creşte DC, frecvenţa cardiacă, consumul de oxigen şi volumul respirator/min. Circulaţia hiperdinamică din cursul sarcinii determină accentuarea zgomotelor cardiace. Inima este dispusă orizontal din cauza utetrului voluminos, rotată către stânga cu un diametru transversal crescut. Extrasistolele atriale sau ventriculare sunt un fenomen obişnuit în cursul sarcinii.

7.2. Sângele

Volumul sanguin creşte proporţional cu DC, volumul plasmatic fiind mai mare decât (aproximativ 50%) decât masa de eritrocite (aproximativ 25%); cantitatea de hemoglobină este scăzută prin diluţie (de la 13,3 la 12,1

g/dl). Numărul de leucocite creşte uşor până la 9000-12000 pe mm^3, nu se cunoaşte motivul acestei uşoare leucocitoze. Se înregistrează o leucocitoză marcată (> 20000 pe mm^3) în timpul naşterii şi în primele zile după naştere.

Necesarul de fier în cursul sarcinii creşte şi este mai mare în timpul celei de-a doua jumătăţi a sarcinii (6-7 mg/zi). Fătul şi placenta folosesc aproape 300 mg de fier, iar creşterea numărului de eritrocite necesită un surplus de fier de aproape 500 mg. Aşadar, sunt necesare suplimente de fier deoarece aportul adus prin dietă sau preluată din rezerve este în mod obişnuit insuficietă necesităţilor din sarcină.

7.3. Aparatul reno-urinar

In paralel cu modificări ale funcţiei cardiace au loc şi modificări ale funcţiei renale. Filtrarea glomerulară creşte cu 30-50%, atingând un vârf în săptămâna 16-24 de sarcină şi rămânând la acest nivel până aproape de naştere. Au loc scăderi ale nivelului plasmatic de uree şi a celui de creatinină. Ureterele sunt puternic dilatate datorită influenţelor hormonale (predominant a progesteronului).

Funcţia renală, ca şi cea cardiacă, se modifică în funcţie de postura din cursul sarcinii. In mod normal, funcţia renală creşte în poziţie de supinaţie şi scade în poziţie verticală; aceste modificări sunt accentuate în sarcină. Funcţia renală şi cea cardiacă cresc marcat în decubit lateral deoarece în această poziţie presiunea exercitată de uterul gravid asupra vaselor este îndepărtată; este unul din motive pentru care femeile gravide simt nevoia să urineze mai des în timpul somnului.

7.4. Aparatul respirator

Modificările în funcţionarea pumonară sunt rezultatul concentraţiei crescute de progesteron şi de poziţia uterului gravid. Se înregistrează creşteri ale frecvenţei respiratorii, pH-ului plasmatic şi a consumului de oxigen, precum şi scăderi a VIR, VER, VR şi a presiunii parţiale a bioxidului de carbon. Nu se modifică CV şi presiunea parţială a oxigenului.

Circumferinţa toracică creşte cu aproximativ 10 cm. De asemenea, apare o hiperemie şi un uşor edem al tractului respirator. Ocazional, au loc obstrucţii nazo-faringiene, blocări tranzitorii ale trompei lui Eustachio precum şi modificări ale vocii.

7.5. Aparatul digestiv

Cu cât sarcina progresează, uterul mărit de volum presează asupra rectului şi porţiunii terminale a colonului determinând constipaţie. In plus, motilitatea gastro-intestinală scade deoarece nivelele crescute de progesteron relaxează musculatura netedă de la acest nivel. Apar frecvent pirozis şi regurgitaţii datorită golirii gastrice întârziate precum şi reflux gastro-esofagian ca urmare a relaxării sfincterului esofagian inferior şi a hiatusului diafragmatic. In cursul sarcinii apare frecvent ulcerul peptic cu vindecare spontană după naştere. Sarcina afectează minor funcţia hepatică, în special transportul bilei. Se înregistrează creşterea progresivă a nivelelor fosfatazei alcaline în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină; creşterea este determinată de producţia placentară a acestei enzime şi nu se datorează disfuncţiei hepatice.

7.6. Sistemul endocrin

Sarcina afectează funcţia celor mai multe glande endocrine deoarece placenta produce mulţi hormoni (similar TSH, ACTH, MSH precum şi progesteron, estrogeni). Producerea de către placentă a unui hormon similar cu TSH determină creşterea funcţiei tiroidiene însoţită de hipertiroidism (manifestat prin tahicardie, palpitaţii, transpiraţii excesive, instabilitate emoţională şi hipertrofie tiroidiană). Placenta mai produce un hormon similar cu ACTH care creşte funcţia glandei suprarenale, cu apariţia vergeturilor şi a edemelor. Creşterea nivele-lor de glucocorticoizi, estrogeni, progesteron modifică metabolismul gluco-zei şi creşte necesarul de insulină. Mai mult, insulinaza produsă de placentă, reduce nivelele plasmatice de insulină. Placenta secretă un hormon melano-cito-stimulator care creşte pigmentaţia pielii.

7.7. Pielea

Melasma (“masca sarcinii”), pigmentarea maronie pe frunte şi pe eminenţele malare, este foarte frecventă. Similar, are loc şi pigmentarea areolelor mamare, apare “linia neagră” în partea inferioară a abdomenului mijlociu. De asemeni, creşte incidenţa angioamelor şi a capilarelor dilatate (în special la membrele inferioare).

7.8. Metabolismul materno-fetal

In timpul sarcinii normale se înregistrează un surplus de greutate din partea mamei de aproximativ 11 kg; jumătate din acest surplus se datorează modificărilor de la nivelul ţesuturilor materne şi restul se datorează dezvoltării produsului de concepţie. Din punct de vedere metabolic, sarcina este împărţită în două faze:

Faza I: cuprinde prima jumătate a sarcinii; mama se găseşte într-o fază anabolică şi transferul de nutrimente la produsul de concepţie este redus. In această fază se constată: sensibilitate crescută la insulină (acţiunile insulinei fiind facilitate de estrogeni şi progesteron); nivelele plasmatice materne de glucoză, aminoacizi, acizi graşi liberi sunt normale sau uşor reduse; lipogeneza este accelerată; depozite crescute de glicogen în ficat şi muşchi.

Faza II: cuprinde a II-a jumătate a sarcinii şi se caracterizează printr-un transfer masiv de principii alimentare către făt deoarece atât fătul cât şi placenta cresc într-un ritm accelerat. Această fază se caracterizează prin: rezistenţă la insulină; asimilare încetinită de către ţesuturile materne a glucidelor, lipidelor, proteinelor; creşte ritmul de transfer a glucozei prin placentă (glucoza fiind o sursă importantă de energie pentru făt), a amino-acizilor; creşte mobilizarea acizilor graşi din rezervele materne.

Alături de modificările metabolice materno-fetale menţionate asistăm şi la creşterea nivelelor plasmatice de colesterol şi trigliceride pe tot parcursul sarcinii. Cea mai mare parte din colesterol este folosit pentru sinteza de estrogeni şi progesteron. Nivelele crescute de trigliceride sunt rezultatul sintezei hepatice crescute de VLDL (stimulată de estrogeni); sunt stocate la nivelul sânilor pentru pregătirea producţiei de lapte.

Naşterea şi lactaţia

Parturiţia sau naşterea reprezintă procesul prin care fătul este expulzat la exterior. In timpul perioadei normale de gestaţie, muşchiul neted uterin este relativ liniştit, dar pe măsură ce fătul creşte în dimensiuni muşchiul uterin devine din ce în ce mai tensionat. Tensionarea muşchiului creşte contractilitatea musculară (activare prin stress) şi astfel apar unele contracţii necoordonate în timpul gestaţiei (contracţiile Braxton-Hicks).

1. Factorii declanşatori ai naşterii

La declanşarea naşterii participă mai mulţi hormoni printre care:

estrogenii, progesteronul, relaxina, oxitocina, prostaglandinele, catecolaminele precum şi presiunea capului fetal.

Oxitocina. Este un hormon a cărui rol în declanşarea naşterii este incert. In perioada de început a sarcinii există puţini receptori pentru oxitocină, dar numărul creşte pe măsură ce sarcina avansează scăzând foarte mult când sarcina a ajuns la termen. Legarea oxitocinei de receptorii săi de la nivelul muşchiului uterin are două efecte: contracţia muşchiului neted uterin şi stimularea producerii de prostaglandine uterine. Mai mult, nivelele plasmatice de oxitocină sunt crescute chiar înainte sau în timpul naşterii. Se pare că rolul oxitocinei este acela de a produce contracţii uterine după naştere şi astfel să minimizeze pierderea de sânge.

Prostaglandinele (F_{2alfa} şi E_2) sunt utilizate pentru inducerea artificială a naşterii. Celulele producătoare de prostaglandine sunt macrofagele din porţiunea endometrială a placentei; aceste celule secretă prostaglandine atunci când sunt stimulate de către hormonii steroizi, oxitocină sau în cazul inflamaţiilor. Atunci când o infecţie se răspândeşte la membranele fetale are loc eliberarea acestor prostaglandine şi poate apare o naştere prematură.

Progesteronul are efect inhibitor asupra muşchiului uterin şi blochează răspunsul său la oxitocină şi prostaglandine. Folosit ca medicament, progesteronul este foarte util în prevenirea iminenţei de avort. Nivelele de progesteron matern sunt foarte scăzute înainte de naştere datorită faptului ca are loc o sinteză redusă de proteine transportoare pentru progesteron (ca urmare a scăderii sintezei de estrogen) şi astfel progesteronul ajunge în concentraţii infime la receptorii miometriali.

Relaxina este un alt factor care contribuie la declanşarea naşterii. Ea determină o creştere a numărului de receptori pentru oxitocină de la nivelul muşchiului uterin. Cantitatea de relaxină în sângele matern atinge valori foarte ridicate înainte de naştere şi apoi scade foarte rapid după naştere.

Cortizolul este şi el un factor important în declanşarea naşterii; el determină maturarea pulmonară, intervine în metabolismul energetic al fătului şi în termoreglare, creşterea rezervelor de glicogen hepatic, activarea sistemelor de transport la nivel intestinal, declanşează închiderea ductului arterial. Cu câteva săptămâni înainte de naştere se înregistrează o creştere a concentraţiei de cortizol fetal care poate servi ca semnal pentru placentă sau pentru sistemul endocrin matern că a început naşterea.

Catecolaminele participă la cascada hormonală finală din timpul

naşterii. Astfel, stimularea receptorilor α determină contracţia miometrului, iar stimularea celor β determină relaxarea lui. Presiunea capului fetal asupra cervixului matern iniţiază un reflex hormonal care va determina creşterea secreţiei de oxitocină şi prostaglandine. Mai mult, odată ce fătul a atins o mărime critică, distensia uterului şi întinderea fibrelor musculare uterine cresc capacitatea lor de a se contracta. Incepând chiar cu luna a 8-a de sarcină încep să apară contracţii uterine necoordonate. Fătul, la rândul său, emite şi el "semnale" că este pregătit pentru viaţa extrauterină; cortisolul fiind unul din cele mai importante (fig. 34).

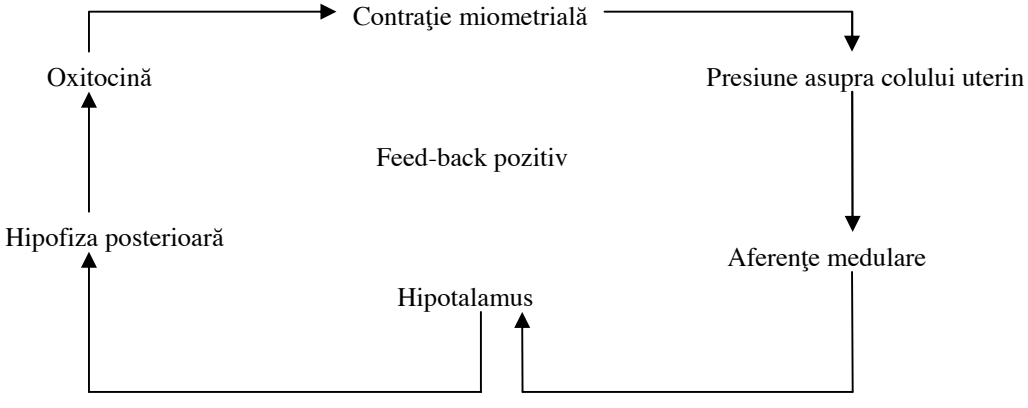

Fig. 34. Mecanism feed-back pozitiv în cursul naşterii

2. Stadiile naşterii

In timpul ultimului trimestru de sarcină fătul ia o poziţie cu capul în jos; deci, capul fătului se găseşte în contact cu cervixul.

Se descriu trei stadii ale naşterii.

Stadiul I este marcat de contracţii uterine regulate, care dilată colul uterin până la 7-10 cm (diametrul său anterior era 0-2 cm). Contracţiile uterine sunt sub formă de unde contractile cu un interval între acestea de 3 minute. Contracţiile combinate ale musculaturii uterine cu cele abdominale exercită asupra fătului o forţă de împingere de aproximativ 11 kg în cursul fiecărei contracţii puternice. Contracţiile uterine se produc intermitent; contracţiile puternice stânjenesc sau chiar opresc fluxul sanguin prin placentă şi ar produce moartea fătului dacă contracţiile ar fi continue. Durata acestui stadiu este variabilă; ea poate să dureze 8-12 ore la primipare sau

numai câteva minute la multipare.

Stadiul II începe când fătul progresează prin canalul cervical şi sfârşeşte cu naşterea propriu-zisă. Odată ce colul s-a dilatat complet, se rup membranele fetale şi lichidul amniotic se pierde prin vagin. Apoi capul copilului înaintează rapid prin canalul pelvin şi, cu forţă suplimentară de sus (prin contracţia voluntară a musculaturii abdominale a gravidei), continuă să-şi deschidă drumul prin canal până ce se realizează naşterea. Poate dura câteva ore la primipare sau doar câteva minute la secundipare sau multipare.

Stadiul III constă în eliminarea placentei. In timpul următoarelor 10-45 minute după naştere uterul se contractă până la o dimensiune mică, ceea ce are un efect de forfecare între pereţii uterului şi placentă şi separarea acesteia de la locul de implantare. Separarea placentei deschide sinusurile placentare şi determină sângerare, care este limitată la o cantitate de 350 ml sânge datorită fibrelor musculaturii netede uterine aranjate "în opturi" în jurul vaselor sanguine.

3. Durerile travaliului

Cu fiecare contracţie uterină, gravida prezintă o durere considerabilă. Durerea de la începutul travaliului se datoresc în principal hipoxiei muşchiului uterin rezultată din compresia vaselor de sânge aferente uterului. In a doua etapă a travaliului, când fătul este expulzat prin canalul pelvin, durerile se datoresc întinderii cervicale, perineale şi întinderii sau ruperii structurilor canalului vaginal însuşi.

4. Prolactina şi lactaţia

La femeile care nu au alăptat niciodată mărimea sânilor este determinată de distribuţia ţesutului adipos, componentă care nu contribuie la producţia de lapte. La pubertate, dezvoltarea sânilor este stimulată de către estrogen, iar insulina, hormonii tiroidieni, cortizolul şi hormonul de creştere au efecte permisive. Progesteronul determină proliferarea sinusurilor şi ductelor de la nivelul sânilor.

In timpul sarcinii nivelele de estrogen şi progesteron sunt crescute şi astfel alveolele şi ductele alveolare proliferează considerabil. De asemenea, prolactina şi hormonul lactogen placentar au rol în pregătirea sânilor în vederea producerii de lapte. In timpul lactaţiei, laptele este produs la nivelul alveolelor glandei mamare care apoi, este condus şi depozitat în sinusurile

lactifere, înconjurate de muşchi neted. Contracţia acestor muşchi netezi conduce laptele prin ducte spre mamelon.

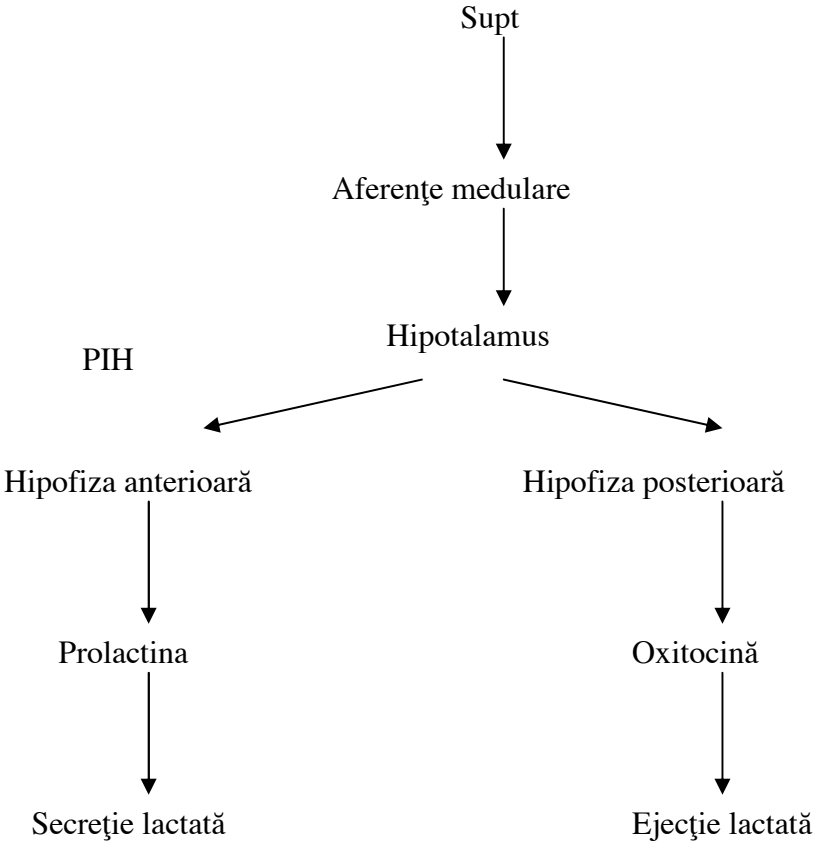

Fig. 35. Reflexul hormonal al secreţiei şi ejecţiei de lapte

Prolactina, hormon al adenohipofizei, stimulează dezvoltarea alveolelor şi producţia de lapte. Eliberarea de prolactină este inhibată de către dopamină. Prolactina este secretată în cantităţi mici începând încă de la pubertate, dar secreţia creşte foarte mult în timpul sarcinii şi a lactaţiei. Ea stimulează creşterea şi activitatea secretorie a alveolelor mamare. Hormonul lactogen placentar are acţiuni similare cu prolactina; el determină creşterea alveolelor. Deşi prolactina şi hormonul lactogen placentar se găsesc în concentraţii crescute în plasmă către sfârşitul sarcinii, producţia de lapte nu se declanşează decât după naştere datorită nivelelor crescute de estrogen şi progesteron secretaţi de placentă în această perioadă, care inhibă lactaţia. Deci, sânii sunt pregătiţi pentru producţia de lapte încă din timpul sarcinii.

La naştere, odată cu eliminarea placentei, concentraţia plasmatică de progesteron scade foarte mult şi se declanşează producţia de lapte.

Producţia de lapte este susţinută prin secreţia continuă de prolactină atât timp cât procesul de sucţiune este prezent. Când copilul suge, semnalele senzoriale de la mamelon (fig. 35) determină eliberarea de la nivelul hipotalamusului a unui hormon (prolactin releasing factor) care stimulează secreţia de prolactină de la nivelul adenohipofizei şi în consecinţă producţia de lapte. Creşterea frecvenţei suptului şi a duratei acestuia stimulează eliberarea de prolactină, crescând producţia de lapte atât cât este nevoie pentru alimentaţia copilului. Dacă mama nu alăptează, nivelul prolactinei scade şi producţia de lapte se opreşte în câteva zile.

5. Prolactina şi eliberarea de lapte

Producţia de lapte şi mişcarea laptelui din alveole prin ducte, numită şi curgerea laptelui sunt două procese distincte. Curgerea laptelui implică un reflex prin care stimularea mamelonului de către sugar produce eliberarea de oxitocină din retrohipofiză. Oxitocina determină contracţia miocitelor netede din jurul alveolelor şi eliberează laptele la nivelul mamelonului. Reflexul devine condiţionat după scurt timp, astfel că sunetele sau menţinerea copilului în braţe produc eliberarea laptelui încă înainte ca sucţiunea să înceapă. Eliberarea oxitocinei ca răspuns la sucţiune stimulează contracţia uterină. Acest efect secundar al alăptării este important deoarece scade sângerarea şi măreşte viteza de refacere a uterului după naştere (tab.11).

Producţia de lapte nu începe imediat după naştere. In această perioadă sânii secretă colostrul, un lichid gălbui care conţine cantităţi mari de anticorpi materni. Secreţia de anticorpi continuă şi odată cu lactaţia. Această imunizare pasivă protejează copilul de infecţii.

6. Compoziţia laptelui matern

In fiecare zi se pot produce maxim 1,5 litri de lapte. La această cantitate de lapte se adaugă şi substraturi luate de la mamă: 50 g grăsimi; 100 g lactoză (din glucoza mamei); fosfaţi de calciu. Laptele matern are următoarea compoziţie: 88,5% apă; 3,3% grăsimi; lactoză 6,8%; cazeină 0,9%; lactalbumine şi alte proteine 0,4%; electroliţi 0,2%.

Tab. 11. Hormonii sarcinii, naşterii şi lactaţiei

Hormonul	Secretat de	Efecte
Estrogen	Corpul galben, placentă	Menţine endometrul, stimulează dezvoltarea sânilor
Progesteronul	Corpul galben, placentă	Menţine endometrul, inhibă contracţiile miometrului, stimulează dezvoltarea sânilor
Somatomamotropina placentară	Placenta	Creşte catabolismul acizilor graşi şi glucidelor materne, dezvoltarea sânilor
Oxitocina	Retrohipofiza	Stimulează contracţiile uterine; ejecţia laptelui
Relaxina	Corpul galben, placenta, uterul	Inmuierea cervixului, laxitate pelvică, inhibă contracţiile uterine, potenţează efectul oxitocinei
Prolactina	Hipofiza anterioară	Menţine producţia de lapte după naştere

Contracepţia

1. Metode ne-hormonale de contracepţie

Variabilitatea de lungime a ciclului menstrual face uneori dificilă determinarea perioadei celei mai fertile ale ciclului. Aceasta se poate determina prin înregistrarea temperaturii corporale, caracteristicile mucusului cervical şi prin gradul de dilataţie a cervixului. Se descriu mici variaţii ale temperaturii corporale detectabile dimineaţa (înainte de a se ridica din pat). Temperatura creşte uşor după eliberarea de progesteron şi rămâne astfel tot restul ciclului. Dacă ciclul este foarte regulat, această înregistrare ar putea să aprecieze momentul în care a avut loc ovulaţia. Mucusul cervical reprezintă o secreţie care protejează deschiderea uterului. El devine subţire şi fluid în prima jumătate a ciclului sub influenţa estrogenului, astfel încât spermatozoizii se pot mişca mult mai uşor şi pătrunde prin cervixul deschis. După ovulaţie, mucusul devine mai gros şi blochează canalul cervical. Deschiderea canalului cervical se modifică vizibil în apropierea ovulaţiei; el este închis

în timpul ciclului, dar prin relaxarea musculaturii netede uterine cervixul se deschide în jurul perioadei de ovulaţie. Prin experienţă, femeia poate detecta deschiderea cervixului prin examinare digitală.

Metoda calendarului

Este o metodă de control a sarcinii şi reprezintă modificarea practicilor sexuale a femeii în perioada fertilă în vederea evitării întâlnirii dintre ovul şi spermatozoid. Această metodă este eficientă numai la femeia cu un ciclu menstrual foarte regulat pe care îl monitorizează şi al cărui partener sexual înţelege alegerea ei. Folosirea indicatorilor perioadei fertile îmbunătăţeşte această metodă; nivelele crescute de estradiol în salivă reflectă perioada fertilă; iar cele de progesteron reflectă sfârşitul ei.

Metoda barierei

Folosirea acestei metode este cea mai indicată atât pentru contracepţie cât şi ca pentru protecţia împotriva SIDA. Prezervativul este cel mai eficient deoarece nu permite transferul lichidelor seminale de la bărbat la femeie. S-a evaluat pe piaţă un nou dispozitiv numit prezervativul feminin. Acest dispozitiv prezintă un inel extern care se fixează la nivelul organelor genitale externe şi un inel intern care se fixează de cervix. Eficienţa acestor dispozitive este mai mare dacă se folosesc şi spermicide. Diafragma, capişonul cervical şi buretele vaginal acţionează prin blocarea accesului spermatozoizilor în cervix, dar sunt considerate metode nepopulare.

Metode chirurgicale

Metodele chirurgicale de control al fertilităţii sunt folosite la cei care doresc să încheie activitatea reproductivă. Blocarea permanentă a transportului gameţilor se realizează prin ligaturare tubară, o procedură chirurgicală în care trompa uterină este ligaturată închizându-se legătura dintre cavitatea abdominală şi uter. Sterilizarea corespunzătoare la bărbat se numeşte vasectomie (două vase deferente sunt incizate şi ligaturate).

Dispozitivul intrauterin

Dispozitivul intrauterin sau metoda steriletului este larg folosit. Constă în introducerea unui dispozitiv intrauterin care va modifica mediul suficient de mult încât va interfera cu procesele de nidare. Aceste dispo-

zitive pot genera efecte secundare la o mare parte din utilizatoare, iar folosirea lor este asociată cu sarcini extrauterine tubare şi infecţii care pot conduce la infertilitate secundară.

2. Controlul hormonal al sarcinii

Primii agenţi de control ai sarcinii s-au dezvoltat pe baza observaţiilor că nivelele constante de estrogen în prezenţa progesteronului inhibă secreţia de gonadotropină şi astfel, interferă cu maturarea foliculară şi ovulaţia. Scopul "pilulei" este de a masca creşterea estrogenului care declanşează secreţia de LH prin furnizarea unor mari cantităţi de estrogen în prima jumătate a ciclului. Ovulaţia nu mai are loc şi, astfel, nici sarcina. In cele mai multe cazuri, regimul urmat în controlul hormonal al sarcinii simulează ciclul menstrual; estrogenul este administrat un număr de zile, apoi este combinat cu progesteronul, urmând câteva zile în care ambii steroizi sexuali se găsesc în concentraţii scăzute şi endometrul este eliminat. Administrarea de lungă durată poate conduce la cancer endometrial. Combinarea pilulelor determină protecţie şi împotriva cancerului ovarian, sarcinii tubare şi chisturilor ovariene. Pericolul major în cazul utilizării estrogenului ca şi contraceptiv sunt complicaţiile privind coagularea sângelui şi infarctul miocardic; risc crescut la femeile care fumează.

Mini-pilula este o pilulă de control a sarcinii care conţine numai progesteron. Aceasta are avantajul eliminării riscurilor majore ale contraceptivelor orale care conţin şi estrogen.

Cea mai nouă metodă de contracepţie este Norplant, un tub flexibil de mărimea unui băţ de chibrit care-şi eliberează conţinutul său de progesteron pentru o perioadă de 5 ani. Acest tub se implantează subcutanat, la braţ. Avantajul acestei metode este aceea că substituie administrarea zilnică a pilulei contraceptive. Norplant este mai eficient la femeile slabe decât la cele obeze deoarece cantitatea de estrogen produsă de celulele adipoase ar putea determina fertilizarea în ciuda inhibării ei cu progesteron. Femeile care decid să rămână însărcinate procedează la îndepărtarea implantului şi perioada fertilă se instalează în decurs de 48 ore.

Fiziologia nou-născutului

La om, perioada neo-natală este definită ca perioada derulată în primele patru săptămâni de viaţă extrauterină. Capacitatea nou-născutului de

a supravieţui în cursul acestei perioade depinde atât de dezvoltarea adecvată a organismului fetal cât şi de adaptarea adecvată la viaţa extrauterină.

1. Adaptări cardio-vasculare

La naştere, nou-născutul trece rapid de la circulaţia de tip « fetal » la circulaţia de tip « adult ». Circulaţia fetală prezintă mai multe şunturi care asigură, pe de o parte, transportul sângelui bine oxigenat către creierul în plină dezvoltare a fătului şi pe de altă parte, reduce fluxul sanguin către organele imature funcţional cum ar fi ficatul şi plămânii. Sângele oxigenat se întoarce la placentă prin vena ombilicală. O parte din sânge circulă prin ficat şi trece în vena cavă inferioară prin vena hepatică. Restul sângelui este şuntat prin ductul venos care face legătura cu vena ombilicală, portă şi hepatică, ocolind ficatul. Vena cavă inferioară mai primeşte şi sânge neoxigenat de la membrele inferioare şi de la viscerele abdominale ; deci, prin vena cavă inferioară circulă sânge amestecat (oxigenat şi neoxigenat) către atriul drept. Sângele oxigenat nu circulă prin ventricul drept către vasele pulmonare ; el este şuntat direct către atriul stâng prin foramen ovale (o comunicare interatrială); de aici sângele trece în ventriculul stâng şi este pompat către aortă care va conduce sângele către creier şi membrele superioare. Sângele neoxigenat se întoarce de la regiunile superioare la atriul drept prin vena cavă superioară ; de aici sângele trece în ventriculul drept şi apoi este pompat în trunchiul pulmonar. Deşi nu există nici un schimb alveolar de gaze respiratorii fluxul sanguin pulmonar reprezintă un efort cardiac pierdut; cea mai mare parte din sângele neoxigenat din ventriculul drept este şuntat către aorta descendentă prin ductul arterial. Arterele ombilicale transportă acest sânge neoxigenat înapoi către placentă, închizând acest circuit.

Circulaţia fetală are patru şunturi unice care sunt absente la adult: circulaţia placentară, ductul venos, foramen ovale şi ductul arterial. La naştere sau la puţin timp după naştere aceste şunturi dispar. La făt, circulaţia placentară reprezintă un pat circulator dispus în paralel cu circulaţia sistemică şi este răspunzător de rezistenţa vasculară scăzută a circulaţiei sistemice. La naştere, când circulaţia placentară este întreruptă, rezistenţa periferică se dublează; debitul sanguin prin aorta descendentă rămâne neschimbat, dar se înregistrează o creştere a presiunii în amonte către ventriculul stâng. In acelaşi timp, odată cu prima respiraţie, are loc o

creştere o oxigenării pulmonare care conduce la vasodilataţie pulmonară şi scăderea rezistenţei vasculare din acest sector. In consecinţă, presiunile din trunchiul pulmonar, ventriculul drept şi atriul drept scad. Aceste modificări inversează gradientul presional din atriul drept în favoarea atriului stâng; inversarea fluxului sanguin nu se realizează deoarece are loc închiderea foramen ovale. Această închidere "funcţională" este urmată în câteva luni de închiderea anatomică prin fibrozarea foramenului.

Presiunea aortică crescută "direcţionează" sângele oxigenat către circulaţia pulmonară prin ductul arterial. Acest şunt se închide prin constricţia sa activă după 1 - 8 zile, probabil ca răspuns la nivelele crescute ale presiunii parţiale ale oxigenului. Inchiderea anatomică, prin fibrozarea sa, are loc în următoarele 1 - 4 luni. Funcţional, ductul venos se închide la 1 - 3 ore de la naştere, asigurând circulaţia sângelui portal prin şi spre ficat.

2. Adaptări respiratorii

Mişcările respiratorii sunt un comportament normal al fătului în cursul vieţii intrauterine; ele nu au nici o semnificaţie pentru schimburile respiratorii ale fătului ci numai pregătesc muşchii respiratori pentru viaţa extrauterină. La naştere tensiunea superficială a lichidului care se găseşte în alveolele pulmonare dezvoltă o forţă care se opune expansiunii pulmonare; se creează o presiune negativă mare (de aproximativ – 60 cm H_2O) odată cu prima respiraţie. Efortul respirator al nou-născutului scade rapid pe parcursul a câtorva respiraţii. In cursul primelor ventilaţii, expirul este tot un proces activ deoarece căile respiraţii sunt parţial obstruate cu lichid. Frecvenţa respiratorie la nou-născut este mare (aproximativ 40 respiraţii pe minut) cu un debit respirator de 650 ml/minut.

3. Temperatura corporeală

Organismul uman pierde căldură prin procese de iradiere, conducţie, convecţie şi evaporare. Importanţa relativă a acestor fenomene depinde de diverse circumstanţe. La naştere, nou-născutul trece dintr-un mediu cald, lichidian într-unul rece şi uscat; imediat după naştere evaporarea este principala sursă de pierdere a căldurii. Chiar şi după ce pielea nou-născutului este uscată, el are riscul de a pierde căldura prin mecanismele enumerate mai sus. Mai mult, motivele majore de pierdere a căldurii la nou-născut sunt: suprafaţa cutanată mare în comparaţie cu masa corporală mică

şi capacitate limitată a sa de a genera căldură prin contracţie musculară.

Nou-născutul are un mod particular de a lupta cu hipotermia: "termogeneza fără tremurat"; proces care are loc în principal la nivelul ficatului, creierului şi ţestutului adipos brun. Temperatura scăzută declanşează creşterea nivelelor plasmatice de adrenalină şi TSH, acesta din urmă stimulând eliberarea de T_4. Mai mult, adrenalina activează 5'-3'-monodeiodionaza de la nivelul grăsimii brune responsabile pentru conversia periferică a T_4 circulant în T_3 care va determina creşterea producţiei de căldură (prin oxidare mitocondrială intensă la nivelul grăsimii brune).

4. Modificări ale metabolismului glucidic

Intreruperea legăturii feto-placentare la naştere face ca nou-născutul să nu mai poată folosi această cale de alimentare. Mai mult, nou-născutul începe să se alimenteze prin supt după aproximativ 6 ore de la naştere. In primele ore de la naştere nou-născutul utilizează glicogenoliza pentru a mobiliza rezervele de glicogen hepatic, fiind eliberată astfel glucoza în torentul circulator. Pentru scindarea glicogenului hepatic sunt necesare două enzime: fosforilaza şi glucozo-6-fosfataza; acestea sunt prezente la făt dar devin active după naştere. Nou-născutul îşi consumă rezervele de glicogen hepatic în primele 12 ore de viaţă postnatală. Rezervele de glicogen de la nivelul muşchiului cardiac sunt de 10 ori mai mari decât la adult; cele din muşchiul scheletic sunt de 3-5 ori faţă de cele de la adult; fătul utilizează în special glicogenul sctocat în aceste ţesuturi pentru a produce glucoza în vederea utilizării sale locale. In cursul primei zile de viaţă postnatală, nivelul glicemiei scade la 40-50 mg/dl şi va creşte rapid către valori asemănătoare cu cele ale adultului odată ce alimentaţia devine adecvată. Nivelele scăzute de glucoză în perioada postnatală imediată conduc la o scădere a nivelelor sanguine de insulină şi o creştere a nivelelor de glucagon. Acest mediu hormonal declanşează o eliberare masivă de glucoză de la nivelul ficatului.

5. Modificări ale metabolismului lipidic

La sfârşitul ultimelor două luni de gestaţie fătul stochează aproximativ 500 g de grăsimi (15% din greutatea corpului), care reprezintă o importantă sursă de energie pentru nou-născut. Scăderea glucozei sanguine după naştere creşte nivelele de glucagon şi adrenalină care determină stimularea

lipazei de la nivelul ţesutului adipos. Lipaza scindează trigliceridele transformându-le în glicerol şi acizi graşi care intră în torentul circulator. Ficatul preia glicerolul şi sintetizează din el glucoză prin procesul de gluconeogeneză.

6. Modificări ale echilibrul acido-bazic

In mod normal nou-născutul pierde 6-10% din greutatea sa în cursul primei săptămâni de viaţă datorită scăderii volumului interstiţial şi intravascular. După aproximativ o săptămână, cantitatea lichidelor ingerate este în exces faţă de cea pierdută astfel că nou-născutul ajunge din nou la greutatea de la naştere în aproximativ o săptămână şi jumătate.

Apa corporală a nou-născutului este de aproximativ 75% din greutatea corpului comparativ cu 60% cât reprezintă la bărbaţi şi 50% cât reprezintă la femei. Turnoverul zilnic de apă din organismul nou-născutului este de 100 – 120 ml/kgc, de 3-4 ori mai mult decât la adult. Rata filtrării glomerulare este extrem de scăzută naştere şi creşte rapid în cursul primelor două săptămâni de viaţă atingând valorile de la adult în jurul vârstei de 1 an. Mai mult, capacitatea de concentrare a rinichiului la nou-născut este mult mai mică decât cea a adultului.

Datorită ratei metabolice relativ mari ventilaţia pulmonară este mult mai mare decât la adult. Metabolismul generează acizi în exces, iar statusul imatur al rinichiului în ceea ce priveşte eliminarea acestora face ca nou-născutul să prezinte riscul de acidoză metabolică.

7. Sistemul de apărare

Anticorpii materni joacă un rol important în protejarea copilului de infecţii atât in utero cât şi în cursul primelor câtorva luni după naştere. In cursul vieţii fetale, prin intermediul circulaţiei fetale sunt transportate Ig G de la mamă la făt astfel că nivelele fetale sunt mult mai mari decât la mamă. Ig G materne protejează fătul de agresiunea bacteriană şi virală. Ig A materni (prezenţi în secreţii), Ig E şi Ig M nu pot străbate placenta în cantităţi apreciabile şi nou-născutul prezintă cantităţi reduse din aceste Ig. Fătul începe să-şi dezvolte capacităţile sale imune în stadii precoce de dezvoltare intrauterină. Producţia de anticorpi în acestă perioadă este redusă datorită contactului nesemnificativ cu antigenele, dar organismul fetal produce componente ale sistemului complement; lizozim, interferon γ care-l vor proteja împotriva agresiunii virale şi bacteriene.

La naştere, înafara nivelelor crescute de Ig G provenite de la mamă,

nou-născutul mai primeşte cantităţi importante de Ig A prin colostru şi laptele matern. Nivelele plasmatice de Ig G la nou-născut se păstrează ridicate pentru o perioadă de aproximativ 3 luni; la vârsta de 1 an ele atingând valori la ½ din cele ale adultului protejând copilul de bolile copilăriei.

8. Alimentaţia

In primele zile de viaţă extrauterină nou-născutul se alimentează cu colostru (un lichid asemănător laptelui matern secretat de glanda mamară) apoi cu lapte matern. Colostrul şi laptele matern au o contribuţie importantă în statusul imun al nou-născutului; în compoziţia lor găsindu-se concentraţii crescute de Ig A, macrofage şi anticorpi. De asemenea, laptele matern conţine factori care declanşează creşterea lactobacililor ce colonizează colonul protejând copilul de tupinile virulente de Escherichia Coli. Dacă alimentaţia mamei în cursul sarcinii este adecvată privind fierul, nou-născutul va avea rezerve hepatice de fier adecvate hematopoezei pentru o perioadă de 6-9 luni după naştere. Vitamina D este necesară pentru o absorbţie adecvată a calciului la nivel intestinal; suplimentarea cu vitamină D este necesară dacă nou-născutul nu este expus la suficientă lumină solară (în vederea sintezei acestei vitamine la nivelul pielii). Vitamina C este necesară pentru sinteza din hidroxiprolină a colagenului şi condroitin-sulfatului de la nivelul cartilajului, osului şi a altor ţesuturi conjunctive. Nou-născutul necesită cantităţi adecvate de vitamină C adăugate în laptele matern.